



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften



Dezember 2014
Stellungnahme

Individualisierte Medizin

Voraussetzungen und Konsequenzen

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina | www.leopoldina.org
acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften | www.acatech.de
Union der deutschen Akademien der Wissenschaften | www.akademienunion.de

Impressum

Herausgeber

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. (Federführung)
– Nationale Akademie der Wissenschaften –
Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften e. V.
Residenz München, Hofgartenstraße 2, 80539 München

Union der deutschen Akademien der Wissenschaften e. V.
Geschwister-Scholl-Straße 2, 55131 Mainz

Redaktion

Dr. Kathrin Happe, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr. Johannes Fritsch, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Kontakt: politikberatung@leopoldina.org

Gestaltung und Satz

unicommunication.de, Berlin

Druck

mediabogen
Fiedler-Nöschel GbR
Marienburger Straße 16
10405 Berlin

1. Auflage

ISBN: 978-3-8047-3341-1

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie, detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zitiervorschlag: Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (Hrsg) (2014): Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen. Halle (Saale), 112 Seiten.

Vorwort

Es war und ist ein zentrales Ziel der Medizin, Krankheiten individueller Patientinnen und Patienten zu heilen, zu lindern oder gar zu vermeiden. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts befinden sich die biomedizinische Forschung und die klinische Medizin in einem Umbruch, der von nicht wenigen als Paradigmenwechsel bezeichnet wird. Neue, auf Genomanalysen und biomedizinischen Technologien basierende Ansätze machen es möglich, Lebensprozesse präziser und umfassender als bisher zu analysieren. Damit verbunden ist die Hoffnung, Krankheitsursachen besser zu verstehen, treffende Diagnosen zu stellen und nicht zuletzt hochwirksame, zielgenaue und nebenwirkungsarme Therapien zu entwickeln. Beispielsweise wächst das Verständnis, warum Menschen, die vordergründig an derselben Krankheit leiden, unterschiedlich auf dafür eingesetzte Therapien reagieren.

Die „Individualisierte Medizin“ erschließt eine zusätzliche Dimension unseres Verständnisses von Erkrankungen. Gleichwohl sind mit der Individualisierten Medizin zahlreiche ethische, rechtliche und ökonomische Fragen verbunden, z. B. wie können die Erkenntnisse über molekularbiologische Zusammenhänge zukünftig in die medizinische Praxis umgesetzt werden? Wie werden die sensiblen persönlichen Daten adäquat ausgewertet und entsprechend geschützt? Welche Rahmenbedingungen müssen erfüllt sein, um die Individualisierte Medizin implementieren zu können?

Die vorliegende Stellungnahme der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der acatech – Deutschen Akademie der Technikwissenschaften und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften stellt aktuelle Entwicklungen, Herausforderungen und Rahmenbedingen der Individualisierten Medizin dar. Um zu konkreten Aussagen zu kommen, behandelt die Stellungnahme das komplexe Gebiet der Individualisierten Medizin mit dem Fokus auf genetische und pharmakologische Aspekte der Onkologie, einem Bereich, in dem die Individualisierung am weitesten fortgeschritten ist. Diese Beschränkung bedeutet, dass andere eng assoziierte Themen, wie die Patienten- und Versorgungsperspektiven, der Bereich der Medizintechnik oder neue Entwicklungen bei anderen Erkrankungen, beispielsweise in der Psychiatrie, in dieser Studie nicht im Detail beleuchtet werden. Die Behandlung dieser Gebiete bedarf einer separaten nachfolgenden Betrachtung.

Den Mitwirkenden in der Arbeitsgruppe, die in den vergangenen drei Jahren in wissenschaftlichen Symposien sowie zahlreichen Sitzungen und Anhörungen dieses hochkomplexe, interdisziplinäre Thema bearbeitet haben, sei herzlich für ihr großes Engagement und die aufwendige Arbeit gedankt.

Halle (Saale) und Berlin, im Dezember 2014



Prof. Dr. Jörg Hacker
Präsident
Nationale Akademie der
Wissenschaften Leopoldina



Prof. Dr. Reinhard Hüttl
Präsident
acatech – Deutsche Akademie
der Technikwissenschaften



Prof. Dr. Günter Stock
Präsident
Union der deutschen Akademien
der Wissenschaften

Inhaltsverzeichnis

	Zusammenfassung und Empfehlungen	8
1	Einleitung.....	15
1.1	Ausgangssituation	15
1.2	Individualisierte Medizin und ihre Implementierung.....	16
1.3	Inhalt und Ziele der Stellungnahme	18
2	Wegbereiter der Individualisierten Medizin.....	20
2.1	Genomanalyse durch DNA-Sequenzierung	20
2.1.1	Variabilität im menschlichen Genom.....	20
2.1.2	Genetische Diagnostik	21
2.1.3	DNA-Analyse bei multifaktoriellen Krankheiten	21
2.1.4	Genomanalyse in Tumoren.....	22
2.2	Epigenetik.....	23
2.3	Transkriptomanalyse	24
2.4	Proteomanalyse	24
2.5	Metabolomanalyse	26
2.6	Mikrobiomanalyse.....	27
2.7	Morphologische und assoziierte Methoden	28
2.8	Bildgebende Verfahren	29
2.9	Biobanken	29
2.10	Datenverarbeitung und Bioinformatik	30
2.10.1	Bioinformatik, Informationstechnologie.....	31
2.10.2	Standardisierung von Datenerhebungen und Datenintegration	32
2.11	Fazit.....	33
3	Biomarker als Grundlage zur Entwicklung neuer Diagnostika und Therapien	34
3.1	Identifizierung von Biomarkern.....	34
3.2	Variabilität und Verwendung von Biomarkern	35
3.3	Voraussetzung für einen klinisch geeigneten Biomarker	36
3.4	Validierung, Qualifizierung und Zulassung von Biomarkern.....	37
3.5	Fazit.....	38

4	Klinische Studien zur Entwicklung individualisierter Diagnostika und Therapeutika	40
4.1	Ablauf und Nutzen klinischer Studien zur Bewertung neuer Therapien: konventionelles Vorgehen	40
4.2	Phase-III-Studien mit binären Biomarkerklassifikatoren	41
4.3	Kombinierte Phase-II-/III-Studiendesigns.....	42
4.4	Besondere Studiendesigns	43
4.5	Bewertung neuer biomarkerbasierter Endpunkte	44
4.6	Fazit	45
5	Prädiktive genetische Diagnostik und ihre Konsequenzen	46
5.1	Diagnostik monogen erblicher Krankheiten beim Indexfall	46
5.2	Prädiktive genetische Diagnostik	47
5.3	Prädiktive Aussagen: Berücksichtigung von Penetranz und Expressivität	48
5.4	Monogen erbliche Krankheiten: Heterozygoten-Screening bei Partnern	48
5.5	Sequenzierung des gesamten Genoms bzw. Exoms.....	49
5.6	Multifaktoriell erbliche Merkmale und Krankheiten.....	49
5.7	Präventive Maßnahmen als Konsequenz einer prädiktiven genetischen Diagnostik	51
5.7.1	Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Tumoren	51
5.7.2	Primärprävention genetisch bedingter Erkrankungen	52
5.8	Fazit	52
6	Individualisierte Diagnostik und Therapie	54
6.1	Pharmakogenomik und Pharmakogenetik	54
6.2	Individualisierte Diagnostik- und Therapiekonzepte in der Onkologie.....	55
6.2.1	Molekularbiologisches Konzept der zielgerichteten Tumorthherapie	56
6.2.2	Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der klinischen Anwendung.....	56
6.2.3	Krebsimmuntherapie	58
6.3	Individualisierungsstrategien bei viralen Erkrankungen.....	59
6.4	Ansätze für Individualisierung bei weiteren Erkrankungen.....	60
6.5	Fazit.....	62

7	Ethische Grundlagen und rechtliche Rahmenbedingungen	63
7.1	Grundproblematik beim Umgang mit prädiktiven Informationen	63
7.2	Chancen und Risiken von prädiktiven Informationen	64
7.3	Erhebung von und Umgang mit prädiktiven Informationen	65
7.4	Rechtliche Konflikte bei der Tumordiagnostik.....	66
7.5	Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung	67
7.6	Das Recht des Patienten, nicht informiert zu werden	68
7.7	Rechte und Pflichten der Ärzte sowie nichtärztlicher Fachkräfte.....	69
7.8	Besondere Handlungskontexte	70
7.8.1	Klinische Studien, Zulassung, Umsetzung.....	70
7.8.2	Ethische Implikationen der Ressourcenallokation	70
7.8.3	Ethische Überlegungen zu Biobanken	71
7.8.4	Prädiktive Tests in Beschäftigungsverhältnissen.....	72
7.8.5	Versicherungswesen	72
7.9	Gesundheitliche Eigenverantwortung und Vorsorgepflichten	73
7.10	Fazit.....	73
8	Wirtschaftliche Aspekte der Individualisierten Medizin.....	75
8.1	Entwicklung von Therapien im Kontext der Individualisierten Medizin.....	75
8.2	Zusatznutzenbewertung und Preisfindung für individualisierte Therapien	77
8.3	Vergütung durch Gesetzliche (GKV) und Private Krankenversicherer (PKV).....	78
8.4	Innovationsträger in der Individualisierten Medizin	79
8.5	Mögliche Kostenentwicklungen in einer individualisierten Gesundheitsversorgung	79
8.6	Fazit.....	81

9	Rahmenbedingungen für die Individualisierte Medizin	82
9.1	Forschungsförderung und -strukturen in Deutschland	82
9.2	Europäische Förderprogramme und -strukturen	85
9.3	Bedeutung klinischer Forschung für die Entwicklung und Evaluation individualisierter Therapieverfahren: Translationale Medizin.....	86
9.4	Neue Anforderungen an Ausbildung und Qualifikation des im Gesundheitswesen tätigen Personals.....	87
9.5	Versorgungsstrukturen einer individualisierten Gesundheitsversorgung	88
9.5.1	Die Rolle des aufgeklärten Patienten.....	88
9.5.2	Steuerung neuer komplexer klinischer Abläufe.....	89
9.5.3	Standardisierung der Erhebung von Anamnese und Phänotyp.....	89
9.6	Regulatorische Aspekte.....	90
9.7	Fazit.....	91
10	Anhang	93
10.1	Literatur.....	93
10.2	Glossar	101
10.3	Abkürzungsverzeichnis.....	107
10.4	Methoden	108
10.4.1	Mitwirkende in der Arbeitsgruppe	108
10.4.2	Gutachter.....	109
10.4.3	Vorgehensweise.....	109
10.4.4	Wissenschaftliche Veranstaltungen und Expertengespräche	109
10.4.5	Programm des Internationalen Wissenschaftlichen Status-Workshops „Personalised Medicine“, 9.-10. November 2011, Berlin.....	110

Zusammenfassung und Empfehlungen

Über Jahrhunderte hinweg bestimmten empirische Vorgehensweisen die medizinische Behandlung von erkrankten Menschen. Bahnbrechende Fortschritte in den Lebenswissenschaften und der Entwicklung medizintechnischer Verfahren haben zu einem wesentlich verbesserten, naturwissenschaftlich untermauerten Verständnis der Ursachen und Entwicklung von Erkrankungen geführt. Die Entzifferung des menschlichen Erbguts bildete einen Meilenstein auf dem Weg zu einer auf umfassenden individuellen Merkmalen von Personen aufbauenden Diagnose und Therapie von Erkrankungen und letztlich deren Prävention. Für diesen Ansatz in der Medizin gibt es mehrere Begriffe wie *Individualisierte Medizin*, der in dieser Stellungnahme verwendet wird, aber auch *Personalisierte Medizin*, *Präzisionsmedizin*, *Genomische Medizin* oder *Stratifizierende Medizin* sind im Gebrauch.

Die Individualisierte Medizin zielt darauf ab, durch gezielte Prävention, systematische Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter, auf die Bedürfnisse einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren die Wirksamkeit und Qualität der Behandlung zu verbessern. Dabei sollen unerwünschte Nebenwirkungen reduziert und langfristig die Kosteneffektivität der Versorgung gesteigert werden.

Ärzte haben ihre Behandlungsweisen schon immer auf den einzelnen Patienten ausgerichtet. Die Individualisierte Medizin stellt hier eine Weiterentwicklung dar. Vorrangig molekulare Techniken zur gezielten Bestimmung

biologischer Messgrößen, sogenannter Biomarker, werden zunehmend in den Behandlungsprozess einbezogen. Dadurch sollen individuelle biologische Eigenschaften des Patienten präzise quantifiziert und objektiviert werden.

Auch wenn heute immer mehr Menschen bei guter Gesundheit altern, so nimmt die Zahl chronischer Erkrankungen, die oft in Kombinationen auftreten (Multimorbidität), und resultierende Behandlungskosten in der Summe deutlich zu. Viele der häufigen chronischen Leiden, z.B. rheumatische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und Demenzerkrankungen, werden durch eine Vielzahl von Genen und Umweltfaktoren beeinflusst. Auch für diese Störungen werden zunehmend krankheitsassoziierte genetische Varianten und weitere Biomarker identifiziert. Eine präzise Zuordnung der Patienten zu therapierelevanten Untergruppen (Stratifizierung) ist in diesen Fällen weitaus schwieriger.

Moderne bioanalytische Hochdurchsatzverfahren, sogenannte Omics-Technologien, ermöglichen es heute, die Gesamtheit des Erbguts (Genom) und die Programmierung der Gene (Epigenom) sowie die Gesamtheit der Genprodukte, RNA (Transkriptom) und Proteine (Proteom), zu erfassen. Darüber hinaus lässt sich das gesamte Spektrum der Stoffwechselprodukte (Metabolom) bestimmen und der Einfluss der mit dem Menschen in enger Gemeinschaft lebenden Mikroorganismen (Mikrobiom) untersuchen. Es ist eine gewaltige wissenschaftliche Herausforderung, die Vielzahl der dabei ge-

wonnenen Daten zu analysieren und mit bestimmten Krankheitsbildern bzw. der Wirkung medizinischer Behandlungen zu korrelieren.

Genomanalysen werden bereits in der Diagnostik monogener, d.h. durch Mutation einzelner Gene verursachter Erkrankungen und bestimmter Infektionskrankheiten, z. B. durch HIV hervorgerufene Immunschwäche, eingesetzt. Auch die Tumorthherapie, durchläuft zurzeit einen fundamentalen Wandel. Tumoren sind überwiegend die Folge genetischer Veränderungen in Körperzellen. Das vertiefte Verständnis der molekularen Mechanismen der Entstehung zahlreicher Tumorarten führt zu einer neuen Klassifizierung der Tumorerkrankungen und ermöglicht, molekulare Tumordiagnostika und darauf aufbauende, zielgerichtet wirkende Therapeutika zu entwickeln. Es zeichnet sich ab, dass die Anwendung dieser Therapien mit geringeren Nebenwirkungen verbunden ist als konventionelle Behandlungsmethoden.

Die medizinischen Fortschritte erhöhen die Zahl verfügbarer krankheitsrelevanter Patientendaten und Behandlungsmöglichkeiten deutlich. Einige der größten Herausforderungen bestehen darin, diese komplexen personenbezogenen Daten zu standardisieren, zu sichern und verlässliche Ergebnisse und praktikable Handlungsoptionen abzuleiten. Letztere müssen für Patienten, behandelnde Ärzte und in der medizinischen Forschung tätige Wissenschaftler transparent und nachvollziehbar sein. Damit erfordert Individualisierte Medizin die Integration neuer besonders vielschichtiger organisatorischer Abläufe in bestehende Strukturen der Gesundheitsversorgung.

Diese Stellungnahme analysiert das Entwicklungspotential der Individualisierten Medizin und spricht Herausforderungen an, die mit deren Implementierung verbunden sind. Im Einzelnen behandeln:

- Kapitel 2 relevante Forschungsgrundlagen und Treiberttechnologien,
- Kapitel 3 Biomarker als Grundlage für die Einteilung heterogener Krankheitsbilder in molekularbiologisch definierte Untergruppen,
- Kapitel 4 klinische Studien zur Entwicklung individualisierter Diagnostika und Therapeutika für kleine definierte Patientengruppen,
- Kapitel 5 die prädiktive genetische Diagnostik für die individuelle Anpassung von Präventionsmaßnahmen,
- Kapitel 6 die klinische Praxis der individualisierten Diagnostik und Therapie von Tumoren, Viruserkrankungen und aussichtsreiche Ansätze bei weiterer Erkrankungen,
- Kapitel 7 ethisch-rechtliche Fragen,
- Kapitel 8 marktwirtschaftliche Trends zur Entwicklung von Therapien und Diagnostika für kleine Patientengruppen sowie mögliche Kostenauswirkungen
- und Kapitel 9 strukturelle Rahmenbedingungen für die Individualisierte Medizin.

Aus der Stellungnahme ergeben sich folgende Empfehlungen, die in acht Themenbereiche gegliedert sind:

Empfehlung 1: Forschung und Entwicklung

1.1 Das Verständnis der meist komplexen Krankheitsursachen muss sich weiter verbessern:

Die Fortschritte in der medizinischen Forschung auf molekularer Ebene führen zu einer verfeinerten Taxonomie von Krankheiten und eröffnen Aussichten auf maßgeschneiderte Präventions-, Diagnostik- und Therapieverfahren. Bereits heute gibt es in der medizinischen Praxis überzeugende Beispiele für individualisierte Therapieansätze auf der Basis spezifischer Mutationen, beispielsweise bei monogenen Erkrankungen und einigen Tumorformen. Um

diese und weitere Erkrankungen in ihrer Komplexität zu verstehen, sind weitere Forschungsanstrengungen erforderlich. Der Einfluss von Umweltfaktoren, Lebensstil, assoziierten mikrobiellen Lebensgemeinschaften und Medikamenten auf die Aktivität der Genexpression individueller Genome ist ganzheitlich zu analysieren. Die dafür notwendigen Techniken sind weiterzuentwickeln. Die resultierenden Ergebnisse müssen mit dem individuellen Phänotyp in Beziehung gesetzt werden. Über die Ursachenforschung hinaus sind auch die klinische Translationsforschung, die Präventionsforschung und die Versorgungsforschung für die Entwicklung und Etablierung neuer individualisierter Verfahren unabdingbar.

1.2 Sensitivität und Spezifität von Biomarkern für Diagnose und Therapie müssen verbessert werden:

Biomarker sind objektive biologische Messgrößen, z. B. Proteine, Zucker, Lipide oder Nukleinsäuren. Sie können bei gesunden und erkrankten Menschen als Indikatoren für biologische Prozesse dienen. Die Verfügbarkeit geeigneter Biomarker ist essenziell für die taxonomische Einordnung von Krankheiten und die Zuordnung von Patienten zu präventions-, diagnostik- und therapierlevanten Gruppen (Stratifizierung). Biomarkerkandidaten müssen im Hinblick auf Sensitivität, Spezifität und Nutzen in klinischen Studien zuverlässig überprüft werden. Von den zahlreichen in der Literatur beschriebenen Biomarkerkandidaten konnte bisher nur ein geringer Anteil klinisch untersucht und validiert werden. Ihre Validierung erfordert eine hohe Anzahl qualitätsgesicherter biologischer Proben und personenbezogener klinischer Daten. Dafür können insbesondere Biobanken herangezogen werden. Die Entwicklung und Validierung von Biomarkern bedarf einer vernetzten, interdisziplinären Zusammenarbeit von Partnern aus Forschung, Universitätsmedizin und Industrie.

1.3 Strukturbegleitende Forschung in den Bereichen Ökonomie, Ethik und Recht sollte gestärkt werden:

Die ökonomischen Auswirkungen einer Implementierung der Individualisierten Medizin werden kontrovers diskutiert. Um verlässliche Aussagen treffen zu können, ist eine begleitende sozioökonomische Erforschung des Gesamtsystems erforderlich. Auch im Bereich von Ethik und Recht betritt die Individualisierte Medizin teilweise Neuland und bedarf einer wissenschaftlichen Begleitung. Zentrale Fragen beschäftigen sich mit dem Recht, nicht informiert zu werden, dem Umgang mit patientenbezogenen Datenbanken vor dem Hintergrund des Datenschutzes, denkbaren Fehlentwicklungen und den Möglichkeiten des Missbrauchs von Daten, z. B. für kommerzielle Zwecke. Auf ökonomischen Erwägungen basierende Restriktionen des Zugangs zu Therapien haben weitreichende Konsequenzen für die Verteilungsgerechtigkeit. Diese Probleme erfordern einen gesamtgesellschaftlichen Dialog.

Empfehlung 2: Harmonisierung und Standardisierung

2.1 Eine Harmonisierung und Standardisierung von Biobanken ist geboten:

Biobanken enthalten biologische Proben, die mit Daten von Patienten bzw. Probanden verknüpft sind, deren Phänotyp sorgfältig dokumentiert ist. Sie sind ein wichtiges Instrument bei der Identifizierung und Validierung von Biomarkern. Voraussetzung ist, dass Biobanken nach standardisierten Konzepten angelegt werden. Dies betrifft sowohl die Entnahme und Lagerung von Gewebeproben, Körperflüssigkeiten, DNA, RNA oder Proteinen als auch die Dokumentation der dazugehörigen medizinischen Daten. Biobanken bedürfen einer nachhaltigen Finanzierung. Eine nationale Vernetzung und die zentrale Koordination der Biobanken für die Forschung sind dringend nötig.

2.2 Die Erhebung von Anamnese und phänotypischen Daten bedarf einer Standardisierung:

Molekulargenetische Daten werden bereits nach vergleichsweise einheitlichen Verfahren gewonnen. Dies trifft aber weder auf die Anamnese noch auf die klinische Merkmalerhebung (Phänotypisierung) zu. Hier fehlen weitgehend anerkannte und durchgängige Standards. Für die Individualisierte Medizin ist jedoch insbesondere eine exakte Phänotypisierung notwendig. Dies ist nur im Rahmen einer nationalen Initiative zu leisten. Die Grundlage hierfür könnte ein Projekt darstellen, das die Einrichtung einer medizinischen Metadatenbank begleitet. Diese sollte anhand eines Basisdatensatzes alle zu messenden Merkmale indikationsbezogen einheitlich definieren. Nur dann sind die erhobenen Merkmale studienübergreifend vergleichbar und verwertbar.

Empfehlung 3:

Angepasste Designs für klinische Studien

Klinische Studien sollten an neue Anforderungen angepasst werden:

Auch wenn in der Individualisierten Medizin Schlussfolgerungen häufig retrospektiv gezogen werden, kann zur Bewertung des Nutzens individualisierter Ansätze nicht auf prospektive Studien verzichtet werden. Die verfeinerte Krankheitsklassifikation der Individualisierten Medizin ermöglicht Studien an besser definierten und in der Regel kleineren Patientengruppen (Stratifizierung). Dies verlangt neuartige Konzepte für effiziente Studiendesigns und Studienlogistik, auch mit dem Ziel eines verkürzten Zulassungsverfahrens. Um trotz verringerter Fallzahlen seltene Nebenwirkungen individualisierter Therapien erfassen zu können, erhält die Nachverfolgung eines neuen therapeutischen Verfahrens im Anschluss an seine Zulassung einen besonders hohen Stellenwert. Der internationale Austausch

über den Stand klinischer Studien ist anzustreben, wobei die Veröffentlichung der kompletten Studiendaten, einschließlich der negativen Resultate, notwendig ist.

Empfehlung 4:

Ausbau von Infrastrukturen in Kliniken

4.1 In der Universitätsmedizin sind bioanalytische Hochdurchsatzverfahren zu etablieren:

Sequenzierungstechniken werden es in naher Zukunft ermöglichen, mit vertretbarem Aufwand an Kosten und Zeit das individuelle menschliche Genom zu entschlüsseln und im Hinblick auf Krankheitsrelevanz zu untersuchen. Für die Individualisierte Medizin sind leistungsfähige Hochdurchsatzverfahren zur Erhebung von Genomdaten unerlässlich. Das gleiche gilt für weitergehende Technologien, die molekulare Marker wie die genomische Prägung (Epigenom), RNA (Transkriptom), Proteine (Proteom) oder Stoffwechselprodukte (Metabolom) erfassen können, denn diese werden zukünftig an Bedeutung gewinnen.

4.2 Der Ausbau und die Vernetzung von IT-Infrastruktur und Bioinformatik sind überfällig:

Die Bearbeitung der im Rahmen der Individualisierten Medizin anfallenden Datenmengen erfordert eine leistungsfähige und gut vernetzte Informationstechnologie. Komplexe Patienteninformationen sollten in möglichst einheitlicher digitaler Form in einer elektronischen Patientenakte verknüpft und barrierefrei den behandelnden Ärzten zugänglich gemacht werden. Die IT-Ausstattung und -Kompetenz gehören zur Infrastruktur von medizinischen Einrichtungen wie deren Grundversorgung mit Strom und Wasser. Aufgrund der unterschiedlichen Krankenhausfinanzierung der Bundesländer gibt es jedoch selbst in einigen Universitätskliniken noch erhebliche Defizite, die durch gezielte Investi-

tionen behoben werden sollten. Neben einem nachhaltigen Ausbau der dafür erforderlichen Hardware, ist die Individualisierte Medizin abhängig von einer professionellen Datenauswertung. Hier gibt es einen erheblichen Engpass, dem – wenn überhaupt – nur durch Ausbildung und Einbeziehung einer hinreichenden Anzahl spezialisierter Bioinformatiker begegnet werden kann.

Empfehlung 5: Schutz der Persönlichkeit

5.1 Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen sind zu beachten: Für den medizinischen Fortschritt ist es wünschenswert, klinische Daten gebündelt zu sammeln und möglichst vielen Forschern verfügbar zu machen. Informationen, die im Rahmen der Patientenversorgung erhoben werden, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Der Umgang mit genetischen Proben und Daten, die in der Krankenversorgung erhoben werden, ist im Gendiagnostikgesetz geregelt. Für im Rahmen von Forschungsprojekten erhobene, personenbezogene Daten gelten die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen. Patienten können ihre Daten nur durch ein schriftliches Einverständnis zur wissenschaftlichen Auswertung freigeben. Mit Sorge werden unseriöse, internetbasierte Angebote zur genetischen Analyse eingesandter biologischer Proben und mitgelieferter Phänotypinformationen gesehen. Dazu gehören *direct-to-consumer*-Tests, deren Ergebnisse derzeit nicht der erforderlichen allgemeinen Qualitätskontrolle unterliegen und zudem aufgrund kommerzieller Anreize missbräuchlich verwendet werden können. Dies kann zu einem Vertrauensverlust und sinkender Bereitschaft von Patienten zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien führen. Derartige Entwicklungen können nur durch möglichst international konsensfähige Vereinbarungen kontrolliert werden.

5.2 Die Rechte und Pflichten nicht-ärztlicher Wissenschaftler müssen geregelt werden: Wegen der übergreifenden fachlichen Kompetenzen, die im Rahmen der Individualisierten Medizin erforderlich sind, wird die Bildung interdisziplinärer Teams aus Ärzten, Biologen, Ingenieuren sowie weiteren Naturwissenschaftlern notwendig sein. Nichtärztliche Wissenschaftler sollten dabei rechtlich abgesichert werden, indem ihnen auch ein Zeugnisverweigerungsrecht gewährt wird. Der durch die EURAT-Projektgruppe im Jahr 2013 erarbeitete Kodex zur Selbstverpflichtung nichtärztlicher Wissenschaftler wird in der vorliegenden Stellungnahme unterstützt. Der Kodex dient einerseits dem Schutz der Wissenschaftler und trägt andererseits zur Wahrung der Patientenrechte bei. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass künftig zunehmend klinische Ethikkommissionen in Entscheidungsprozesse der individualisierten Gesundheitsversorgung eingebunden werden müssen.

Empfehlung 6: Rahmenbedingungen

6.1 Für die Entwicklung von therapiebegleitender Diagnostik sollten attraktive Rahmenbedingungen geschaffen werden: Für die Entwicklung einer individualisierten Therapie sind Qualität, Verlässlichkeit und die zeitnahe Verfügbarkeit neuer diagnostischer Testverfahren von entscheidender Bedeutung. Die gemeinsame Entwicklung und Zulassung individualisierter Therapeutika und begleitender Diagnostika (*companion diagnostics*) können einen wesentlichen Beitrag zum Therapieerfolg und zur Vermeidung von wirkungslosen Therapien leisten. Bei der Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen wird diese Strategie bereits mit Erfolg eingesetzt. Für die Förderung der Entwicklung und des Einsatzes von *companion diagnostics* sollten die Kostenträger harmonisierte Zulassungsprozesse und Vergütungsmodalitäten entwickeln.

6.2 Die Entwicklung von Strategien für risikoadaptierte Prävention ist zu unterstützen:

Durch ein besseres Verständnis individueller Krankheitsrisiken entstehen auch neue Optionen für die Prävention. Es ist zu erwarten, dass die Kostenträger und letztlich die gesamte Gesellschaft zukünftig ein besonderes Gewicht auf die Prävention von Erkrankungen legen werden. Diese Einstellung zeichnet sich bereits bei erblichen und virusbedingten Tumorerkrankungen ab. Es wird empfohlen, eine auf das persönliche Risiko zugeschnittene Früherkennung behandelbarer Erkrankungen und die Erforschung der Effizienz präventiver Schritte mit Nachdruck weiterzuverfolgen. Zudem sollten vermehrt Überlegungen angestellt werden, wie Personen zukünftig in einem größeren Umfang zu präventiven Maßnahmen, z. B. durch Bonusregelungen, motiviert werden können. Dabei dürfen allerdings weder die Patientenautonomie noch das Recht, nicht informiert zu werden, verletzt werden.

6.3 Für die klinische Forschung und die darauf aufbauende medizinische Versorgung sind in der Universitätsmedizin ausreichende Ressourcen erforderlich:

Fortschritt und Erfolg der Individualisierten Medizin werden mitbestimmt durch eine möglichst effiziente translationale Medizin, d. h. die schnelle Übertragung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis. Dieser Prozess ist derzeit strukturell in seiner gesamten thematischen Breite in der universitären Medizin am effizientesten umsetzbar. Er erfordert enge Interaktionen wissenschaftlich ausgewiesener Gruppen mit den in der Krankenversorgung tätigen Ärzten. Unsere Gesellschaft wäre gut beraten, ausreichende Ressourcen für effiziente universitäre Strukturen zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus sollten auch die Rahmenbedingungen geschaffen werden, die es Partnern aus akademischer Forschung, Industrie und Zulassungsbehörden ermöglichen, sich frühzeitig über die spezifischen Anforderungen einer effizienten Translation innovativer und integrativer medizinischer Ansätze auszutauschen.

rungen einer effizienten Translation innovativer und integrativer medizinischer Ansätze auszutauschen.

Empfehlung 7:

Ausbildung und Beratung

7.1 Dem steigenden Informations- und Beratungsbedarf sollte Rechnung getragen werden:

Zunehmend müssen Patienten und Ärzte gemeinsam auf der Grundlage meist sehr komplexer Informationen eine diagnostische bzw. therapeutische Entscheidung treffen. Hier liegt eine große zusätzliche Herausforderung in der Individualisierten Medizin. Dabei ist es wichtig, dass die Ärzte in der Lage sind, die interdisziplinären Aspekte der Behandlung dem Patienten verständlich zu vermitteln und dass neutrale, qualitätsgesicherte und verständliche Informationsplattformen eingerichtet werden, auf die sowohl Patienten als auch Ärzte zugreifen können, um sich ergänzend zu informieren. Als Beispiel hierfür kann der Informationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums herangezogen werden.

7.2 Aus-, Weiter- und Fortbildung sind an die Erfordernisse der Individualisierten Medizin anzupassen:

Neue Lehrkonzepte sind erforderlich, die die Individualisierte Medizin zielgerichtet in die Aus-, Weiter- und Fortbildung der Ärzte aufnehmen. Dabei müssen insbesondere Grundlagen auf den Gebieten der Molekularbiologie und Bioinformatik vermittelt werden. Solche Maßnahmen tragen dazu bei, einerseits die Bereitschaft zur Anwendung innovativer Verfahren zu erhöhen und andererseits das kritische Urteilsvermögen zu schärfen. Dies bedeutet auch eine grundlegende Reform, die es im inner- und außeruniversitären Bereich umzusetzen gilt. Darüber hinaus sollten die im Team mitwirkenden Naturwissenschaftler und weitere im Gesundheitswesen tätige Personen mit medizinischen Fragestellungen hinreichend vertraut gemacht werden.

Empfehlung 8: Sensibilisierung der Gesellschaft und Entscheidungsträger

Die Individualisierte Medizin verlangt in Forschung und Versorgung eine strukturelle Anpassung und adäquate Finanzierung: Es ist den an dieser Studie Beteiligten bewusst, dass weitreichende strukturelle Anpassungen in Forschung und Versorgung notwendig sind, um die Individualisierte Medizin in der Krankenversorgung zu implementieren. Dies erfordert auch erhebliche finanzielle Mittel. Wenn den strukturellen und materiellen Bedürfnissen einer Individualisierten Medizin nicht Rechnung getragen wird, werden der Bevölkerung die Chancen einer verbesserten Diagnostik, Therapie und Prävention von Krankheiten, und damit entscheidende Voraussetzungen für ein Leben mit mehr gesunden Lebensjahren, vorenthalten werden. Dies würde sehr wahrscheinlich die weniger wohlhabenden Teile der Gesellschaft am stärksten treffen. Die Gesellschaft, insbesondere die für das Gesundheitswesen verantwortlichen Akteure, sollten gemeinsam auf die Implementierung der Individualisierten Medizin hinwirken.

1 Einleitung

1.1 Ausgangssituation

Seit jeher ist es das wichtigste Anliegen der Medizin, die Gesundheit des Menschen zu fördern. Über Jahrhunderte hinweg bestimmten empirische Vorgehensweisen die medizinische Behandlung von Patienten.¹ Bahnbrechende Erkenntnisse in den Lebenswissenschaften und damit einhergehende Fortschritte in der Entwicklung biochemischer und molekularbiologischer Analysetechniken sowie medizintechnischer Verfahren haben zu einem wesentlich verbesserten naturwissenschaftlich untermauerten Verständnis der Ursachen und Entwicklung von Erkrankungen geführt. Die Entzifferung des menschlichen Genoms im Jahr 2001 bildete einen Meilenstein auf dem Weg zu einer auf zahlreichen individuellen Merkmalen aufbauenden Diagnose und Therapie von Erkrankungen und deren Klassifikation auf molekularer Ebene.

Resultierende Fortschritte in der Medizin sind bei etwa der Hälfte der ca. 8000 derzeit bekannten monogenen Krankheiten erkennbar. Bei dieser auf einzelnen Mutationen beruhenden Krankheitsgruppe ist der Nachweis der Ursachen entsprechend erleichtert. Die Aufklärung und Diagnostik dieser oft bereits im Kindesalter auftretenden Erkrankungen, die meist klinisch kaum voneinander abzugrenzen sind, stellen ein großes Problem in der genetischen Beratung der betroffenen Familien dar. Der Nachweis der

zugrundeliegenden genetischen Ursachen ermöglicht für einige dieser Erkrankungen bereits wirksame Therapien.

Tumorerkrankungen, die einen Schwerpunkt dieser Stellungnahme darstellen, werden intensiv molekularbiologisch bearbeitet. Sie sind ganz überwiegend Folge genetischer Veränderungen in Körperzellen (somatische Mutationen). Die Verfügbarkeit von Gewebeproben, die zu diagnostischen Zwecken entnommen werden, macht die molekulargenetische Analyse möglich. Aus dem resultierenden genetischen Profil erhofft man sich ein tiefergehendes Verständnis des Tumorgeschehens und darüber hinaus eine präzise Zuordnung der Tumoren zu molekularen Untergruppen (Subtypen). Bereits heute werden bei vielen bösartigen Tumoren Therapieentscheidungen in Abhängigkeit nicht nur vom morphologischen, sondern auch vom zusätzlich erhobenen molekularbiologischen Befund getroffen. Ähnliche Verfahrensweisen gelten auch für die Diagnostik und Behandlung von Infektionskrankheiten.

Ein großer Teil der häufigen chronischen Erkrankungen, die insbesondere im höheren Alter auftreten, sind multifaktoriell, d.h. durch eine hohe Anzahl von Genen und Umwelteinflüssen bedingt. Dazu gehören z. B. rheumatische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas und neurodegenerative Erkrankungen. Auch für diese sind krankheitsassoziierte genetische Varianten gefunden worden. Eine präzise Zuordnung zu bestimmten Krankheitsformen ist jedoch weitaus schwieriger, denn die Ursachen und der Phänotyp werden durch ein komplexes Zusammenspiel von

¹ Wann immer in dieser Stellungnahme von Menschen gesprochen wird, sind gleichberechtigt Frauen und Männer gemeint. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der Regel die häufiger gebrauchte männliche Form verwendet.

genetischen Faktoren und individuellen Umwelteinflüssen bestimmt. Sie sind daher noch weitgehend Gegenstand von Forschungsarbeiten.

Der Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung steigt. Auch wenn viele bei guter Gesundheit altern, so wird die Zahl chronischer Erkrankungen, die oft in Kombinationen auftreten (Multimorbidität), ebenfalls weiter ansteigen (Nowossadeck, 2012). Gegenwärtig sind die häufigsten Todesursachen in Deutschland Herz-Kreislauf-Erkrankungen (etwa 40 Prozent) gefolgt von Tumorerkrankungen (über 25 Prozent).² Weltweit leiden – mit deutlich steigender Tendenz – bereits heute mehr als 382 Millionen Menschen an Diabetes mellitus³ und mindestens 35 Millionen sind von einer Demenz des Typs Alzheimer betroffen (Prince et al., 2013).

Diese chronischen Erkrankungen können bisher nur eingeschränkt kausal behandelt werden und die Aufklärung ihrer wesentlichen Ursachen ist wegen der Komplexität der sie auslösenden Faktoren und ihres bisher wenig verstandenen Verlaufs sehr aufwendig. Es muss darum davon ausgegangen werden, dass zunächst die Häufigkeit dieser Erkrankungen und die damit verbundenen Komplikationen weiter zunehmen und entsprechend hohe, steigende Kosten verursachen werden.

Der bisherige medizinisch-technische Fortschritt und die zunehmende Spezialisierung im Gesundheitswesen haben die Therapieoptionen und damit die möglichen Versorgungsansprüche und -leistungen deutlich erhöht. Die Mehrzahl der verfügbaren Therapien wurde in einem kostenintensiven, langjährigen Prozess entwickelt. Die bisherige Zuordnung

von Patienten zu therapie- und präventionsrelevanten Gruppen (Stratifizierung) ist häufig noch wenig präzise, sodass viele der heute üblichen Therapien nur bei einem Teil der Patienten wirken und zudem mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sein können. Über 5 Prozent der Krankenhauseinweisungen in westlichen Ländern werden mit Nebenwirkungen der Therapie in Zusammenhang gebracht (Kongkaew et al., 2008).

1.2 Individualisierte Medizin und ihre Implementierung

Für die Individualisierte Medizin werden zahlreiche Begriffe, wie beispielsweise Personalisierte Medizin, Präzisionsmedizin, Molekulare Medizin, Genomische Medizin, Stratifizierende Medizin oder *P4 medicine* und teils unterschiedliche Definitionen verwendet.⁴ Die Begriffe fußen auf einer naturwissenschaftlich basierten, strategischen Vorgehensweise. Diese Vorgehensweise berücksichtigt individuelle biologische Eigenschaften von Patienten oder Patientengruppen sowie Einflüsse des individuellen Lebensstils und der Umwelt. Sie schließt möglichst alle Stufen der Versorgung von der Prävention über die Diagnostik bis hin zur Therapie ein.

Ziele der Individualisierten Medizin

Die Individualisierte Medizin zielt darauf ab, durch gezielte Prävention, systematische Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter, auf die Bedürfnisse einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren die Wirksamkeit und Qualität der Behandlung zu verbessern, dabei die Nebenwirkungen zu reduzieren und langfristig die Kosteneffektivität zu steigern.

² Vgl. Angaben des Statistischen Bundesamts: www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html (letzter Zugriff: 16.09.2014).

³ Vgl. Angaben der *International Diabetes Federation*: www.idf.org/diabetesatlas/introduction (letzter Zugriff: 16.09.2014).

⁴ Schleidgen et al. (2013) haben durch Analyse von 683 Definitionen für Personalisierte bzw. Individualisierte Medizin in der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur folgende Definition entwickelt: „PM seeks to improve stratification and timing of health care by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics.“

Ärzte haben auch in der Vergangenheit Diagnosen, Prognosen und Therapien auf die einzelne Patientin und den einzelnen Patienten ausgerichtet, auf der Grundlage von dessen Alter, Geschlecht und einer Anamnese in Verbindung mit klinischen Befunden sowie physiologischen Parametern und Laboraten. Diese Informationen führen schließlich zu Therapieentscheidungen. Dieses eingespielte Instrumentarium der Medizin wird nun um den gezielten methodischen Einsatz vorrangig molekularer Techniken erweitert. Biologische Messgrößen, insbesondere molekulare Biomarker, sollen zusätzlich zum Behandlungsprozess herangezogen werden. Vom Einsatz dieser Biomarker wird erwartet, dass sie eine zunehmend präzise Bestimmung individueller biologischer Eigenschaften ermöglichen, die als Grundlage für eine entsprechende Diagnose und Therapie dienen. Im weiten Blick bietet sich also eine Möglichkeit, die Medizin zu objektivieren, indem relevante Veränderungen bei der Patientin und dem Patienten präzise vermessen und kuriert werden können.

Weiterhin wird langfristig eine aussagekräftige, verfeinerte Zuordnung von Erkrankungen in taxonomische Gruppen angestrebt (molekulare Taxonomie), die ihrerseits den Ausgangspunkt für die Entwicklung von darauf abgestimmten Diagnostika und Therapien bilden (zielgruppenspezifische Diagnostika und Therapeutika).

Es ist davon auszugehen, dass diese Entwicklung die verfügbare Menge krankheitsrelevanter Patientendaten deutlich erhöhen wird. Die Herausforderung für die Individualisierte Medizin besteht unter anderem darin, diese komplexen personenbezogenen Daten zu standardisieren, zu sichern und daraus Ergebnisse und Handlungsoptionen abzuleiten. Diese müssen für den behandelnden Arzt, den in der medizinischen Forschung tätigen Wissenschaftler und für den Patienten

transparent sein. Die Bewältigung neuer Anforderungen in der Individualisierten Medizin kann nur in einem multidisziplinären Team erfolgen. Dies wird die Entwicklung ethischer Normen im Umgang mit diesen Informationen und besonderer Patientenberatungsstrukturen erfordern.

Die Konsequenzen einer Individualisierten Medizin lassen sich schwer voraussagen. Hinzu kommen zahlreiche noch zu meisternde Herausforderungen (s. Tabelle 1), die den Entwicklungsprozess voraussichtlich über viele Jahre andauern lassen. Individualisierte Medizin erfordert die Integration neuer organisatorischer Abläufe in die bestehenden Strukturen des Gesundheitswesens und eine sorgfältige Begleitung unter ethischen, rechtlichen und ökonomischen Gesichtspunkten. Es gilt darüber hinaus, Fehlentwicklungen bei der Kommerzialisierung patientenbezogener Informationen entgegenzuwirken (z. B. im Zusammenhang mit *direct-to-consumer-Tests*).

Ogleich die ökonomischen Auswirkungen für die Gesundheitsversorgung, die mit der Individualisierten Medizin verbunden sind, nicht verlässlich absehbar sind, ist davon auszugehen, dass trotz anfänglich zu erwartender Kostensteigerungen die Individualisierte Medizin zunehmend Eingang in die Gesundheitsversorgung finden wird. Letztlich wird ein durch die Gesellschaft getragener politischer Wille zur Realisierung der individualisierten Medizin maßgeblich beitragen müssen.

Tabelle 1. Herausforderungen für die Individualisierte Medizin.

Erforschung der molekularen Ursachen auch für komplexe, bisher wenig verstandene Erkrankungen
Beschleunigte Überführung neuer, in der Grundlagenforschung erarbeiteter Ergebnisse und Verfahren in die klinische Praxis (translationale Medizin)
Weiterentwicklung von bioanalytischen Hochdurchsatztechnologien, histologischen Analyse- und hochauflösenden, molekularen Bildgebungsverfahren und deren Etablierung im klinischen Bereich
Zusammenführung und Auswertung großer patientenbezogener Datenmengen sowie deren Bereitstellung für biomedizinische Forschung, klinische Studien und Patientenbehandlung
Identifizierung, Qualitätssicherung und Validierung von praxistauglichen Biomarkern
Konzertierte Entwicklung und Zulassung von Diagnostika (<i>companion diagnostics</i>) und Therapeutika sowie umfassende kritische Nutzenbewertung
Anpassung klinischer Studien an zahlreiche, aber kleine Patientengruppen
Verstärkte Kooperation staatlicher und privater Institutionen zwecks Koordination der Forschungsanstrengungen über nationale Grenzen hinweg
Einhaltung eines angemessenen Datenschutzes und Sicherstellung der Privatrechte von Patienten sowie Probanden unter Beachtung ethischer Leitlinien
Bewältigung des wachsenden Beratungsbedarfs von Patienten durch Entwicklung neuer Beratungsstrukturen

1.3 Inhalt und Ziele der Stellungnahme

Die vorliegende Stellungnahme hat zum Ziel, das Entwicklungspotenzial der individualisierten Medizin darzustellen sowie in die dafür relevanten Technologien einzuführen. Ausgehend vom heutigen Stand der Medizin wird dies paradigmatisch insbesondere am Beispiel der molekularen Tumordiagnostik und der darauf aufbauenden medikamentösen Therapie beleuchtet. Es ist bereits erkennbar, dass Individualisierte Medizin weit über genetische Analysen hinausgehen wird.

Herausforderungen, die mit der Implementierung der individualisierten Medizin verbunden sind, werden angesprochen, darüber hinaus wird die Notwendigkeit von Begleitforschung im Bereich von Ökonomie, Ethik und Recht festgestellt. Die Studie erhebt keinen Anspruch auf eine lückenlose Gesamtbetrachtung der Thematik. So werden beispielsweise die Fortschritte in der

Stammzellforschung mit Relevanz für die regenerative Medizin, die personenbezogene Herstellung und der Einsatz elektronischer Implantate oder Prothesen sowie technische Fortschritte in der präzisierten Strahlentherapie und Chirurgie nicht weiter ausgeführt.

Die Stellungnahme ergänzt eine Reihe bereits publizierter Berichte. Das Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag hat einen umfangreichen Zukunftsreport veröffentlicht (Hüsing et al., 2008), in dem eine Bestandsaufnahme, weitere Entwicklungslinien und Implikationen im Hinblick auf die relevanten Techniken sowie deren Einbettung in das Gesundheitswesen adressiert werden. Unter Federführung der Leopoldina wurde eine Stellungnahme zur prädiktiven genetischen Diagnostik erarbeitet, die Teilgebiete der individualisierten Medizin berührt (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2010). Die Europäische Kommission veranstaltete 2011 in Brüssel die Konfe-

renz *European Perspectives in Personalized Medicine*, in der Vertreter aus Politik, akademischer und industrieller Forschung, Patientenverbänden und Kliniken die notwendigen Maßnahmen zum Ausbau der Individualisierten Medizin identifiziert und priorisiert haben. Im gleichen Jahr hat der amerikanische *National Research Council* zu Möglichkeiten und Chancen einer neuen molekularbiologischen Krankheits-taxonomie Stellung bezogen (National Research Council, 2011). Die *European Science Foundation* veröffentlichte einen Zukunftsreport mit Fokus auf realisierbare zeitliche Abläufe für die Implementierung der Individualisierten Medizin (European Science Foundation, 2012). Es folgten Stellungnahmen des Deutschen Ethikrats (Deutscher Ethikrat, 2013), der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2013) und der EURAT-Projektgruppe⁵ der Universität Heidelberg (Marsilius-Kolleg, 2013) über ethische und rechtliche Aspekte der Sequenzierung des menschlichen Genoms. Die Berichte der britischen *Academy of Medical Science* (AMS, 2013), der amerikanischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde (FDA, 2013) und der Europäischen Kommission (Europäische Kommission, 2013) fokussieren auf Erstattungs- sowie regulatorische Aspekte der Individualisierten Medizin.

⁵ EURAT steht für Ethische und Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms. Für weitere Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis (Kap. 10.3).

2 Wegbereiter der Individualisierten Medizin

Die erste Sequenzierung eines Humangenoms ließ im Jahr 2001 die Erwartung aufkommen, durch den Vergleich der Genome von Patienten und „Normalpersonen“ bald zahlreiche Krankheiten verstehen, heilen, vorhersagen und sogar abwenden zu können. Dabei hat man zunächst die Gesetzmäßigkeiten der genetischen Determination, die für monogen erbliche Phänotypen bzw. Krankheiten zutreffen, verallgemeinert. Tatsächlich sind aber vor allem die in der Bevölkerung häufigen Krankheiten die Folge von Störungen in einem sehr komplexen genetischen Gefüge.

Die neue Präzision molekularer Analysen, mit der krankheitsassoziierte Veränderungen detektiert werden können, hat das Potenzial, zu einem tiefgreifenden Wandel des biologischen Verständnisses von Krankheiten zu führen. Ein Problem besteht allerdings darin, beim einzelnen Patienten eine Korrelation zwischen molekularen und biochemischen Befunden einerseits und der klinischen Krankheitsausprägung (klinischer Phänotyp) andererseits herzustellen. Dazu werden vielfach nur Wahrscheinlichkeitsaussagen möglich sein. Das Problem wird größer, wenn zusätzlich auch Einflüsse von Familienbefund, Biographie und psychosozialer Situation eines Patienten einfließen.

Die für die Individualisierte Medizin maßgeblichen Treibertechnologien werden im Folgenden detailliert vorgestellt und durch Beispiele illustriert. Dazu gehören neben der Erhebung genomischer Daten weitere Analysetechniken wie die Epigenomik, Transkriptomik, Proteo-

mik, Metabolomik sowie fortgeschrittene Verfahren der Morphologie und Bildgebung. Eine wichtige Aufgabe kommt der Bioinformatik zu, mit deren Hilfe die großen Datenmengen zusammengeführt und interpretiert werden müssen.

2.1 Genomanalyse durch DNA-Sequenzierung

2.1.1 Variabilität im menschlichen Genom

Das Humangenomprojekt hat entscheidende Voraussetzungen dafür geschaffen, den Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp systematisch zu analysieren. Mithilfe der heute verfügbaren *Next-Generation-DNA-Sequenzierung* können pro Gerät und Untersuchungsang mehrere Hundert Millionen DNA-Fragmente parallel sequenziert werden, sodass diese Hochleistungsmethoden es mittlerweile erlauben, das Genom von Einzelpersonen für wenige Tausend US-Dollar⁶ in wenigen Tagen vollständig zu entziffern. Aus technischen Gründen kommt es bei Sequenzierreaktionen zu Fehlern, die erst durch mehrfache (redundante) Sequenzierung derselben Genomsequenz, meist 30fach, minimiert werden. Man spricht hier auch von der Tiefe der Sequenzierung. Neuere Techniken (*deep sequencing*) ermöglichen eine sehr tiefe Sequenzierung in einem experimentellen Durchgang. Einige Forscher empfehlen sogar eine 100fache Sequenzabdeckung für eine verlässliche Bestimmung eines menschlichen Genoms (Ajay et al., 2011).

⁶ Aktuelle Kostenberechnungen zur Genomsequenzierung unter: www.genome.gov/sequencingcosts (letzter Zugriff: 16.09.2014).

Es ist absehbar, dass jeder Mensch sehr bald zu einem erschwinglichen Preis sein Genom analysieren lassen kann. Man schätzt, dass in allen Genomen der Menschheit verglichen mit einem Referenzgenom natürlicherweise insgesamt etwa 15 Millionen Veränderungen einzelner Genbausteine (sogenannte *single nucleotide polymorphisms*, SNPs) vorkommen. Sie machen in einem individuellen Genom etwa 0,1 Prozent aus. Sequenzierungstechniken erlauben auch die Identifizierung von kleinen Genvarianten (sogenannten Mikrodeletionen und -duplikationen). Darüber hinaus kommen in jedem Genom weitere genetische Veränderungen vor (s. Tabelle 2), deren Einfluss auf die Entwicklung von Krankheiten und auch die Wirkung von Medikamenten bisher nur wenig verstanden ist.

Die Kenntnis des persönlichen (konstitutionellen) Genoms hat eine potenzielle Bedeutung für die folgenden Bereiche:

- Prädiktion, d.h. Vorhersage eines Phänotyps (z. B. einer Erkrankung), der sich zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht manifestiert hat, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit
- Prävention, d.h. Verhinderung bzw. Verzögerung des Auftretens einer Krankheit
- Diagnostik, d.h. Klassifizierung einer Krankheit und ihres Stadiums
- Therapie, d.h. spezifische, möglichst nebenwirkungsarme Verzögerung des Auftretens, Linderung bzw. Remission oder Heilung der Krankheit
- Prognose, d.h. Vorhersage des Verlaufs einer bestehenden Krankheit

Tabelle 2. Durchschnittliche DNA-Sequenz-Abweichungen eines individuellen menschlichen Genoms vom haploiden Referenzgenom (nach Meyer et al., 2013).

Ca. 3,5 Millionen Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)
Ca. 1 Million Mikrodeletionen, Mikroduplikationen und -insertionen
Ca. 20 000 strukturelle Variationen wie Kopienzahlvariationen (CNVs) und größere Deletionen oder Insertionen
Ca. 100 Varianten von proteinkodierenden Genen, die ihre Funktion verloren haben (<i>loss of function</i>)
9000–11 000 Varianten in kodierenden Sequenzen, die zu veränderten Proteinsequenzen führen
1–2 Prozent der Gesamtsequenz

2.1.2 Genetische Diagnostik

Genetische Analysen können verwendet werden, um erblich bedingte oder mitbedingte Krankheiten zu diagnostizieren. Die möglichen Aussagen hängen von der Art der Vererbung ab. Dabei nehmen die monogen erblichen Krankheiten (dazu ausführlich Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2013), die auf einzelnen Mutationen beruhen und mit hoher Penetranz zu einem Phänotyp führen (s. Kap. 5.4), eine besondere Stellung ein. Sie müssen von den Tumorerkrankungen und von den multifaktoriellen Krankheiten abgegrenzt werden, bei

denen viele Gene in Kombination mit exogenen Faktoren zum Krankheitsgeschehen beitragen (s. Kap. 5.6). Grundsätzlich können die methodischen Ansätze für die Erkennung von Krankheiten, die sich erst im Laufe des Lebens manifestieren, auch für eine prädiktive Diagnostik verwendet werden (s. Kap. 5).

2.1.3 DNA-Analyse bei multifaktoriellen Krankheiten

Neben der Sequenzierung der DNA können für bestimmte Fragestellungen genetische Proben mit spezifischen DNA-Bindetechniken (Hybridisierung) umfassend auf

Einzelnukleotid-Austausche (SNPs) und Kopienzahlvariationen (CNVs) analysiert werden. Dazu werden DNA-Microarrays, auch als Genchips bezeichnet, verwendet, die auf kleinstem Raum parallel mehrere Hunderttausend genetische Varianten nachweisen können. Die Methode wird zu Forschungszwecken in genomweiten Assoziationsstudien (*genome-wide association studies*, GWAS) an großen Kollektiven von Patienten und Probanden eingesetzt. Es ist das Ziel, im gesamten Genom DNA-Varianten zu identifizieren, die auf der Basis statistischer Analysen mit der Krankheit assoziiert sind. Daran knüpft sich die Erwartung, schrittweise den genetischen Beitrag zu einer multifaktoriellen Krankheit zu identifizieren (s. Kap. 5.6). Mit Hilfe von GWAS sind für eine Reihe von multifaktoriellen Krankheiten zahlreiche assoziierte Genvarianten gefunden worden. Die funktionellen Auswirkungen sind allerdings in weiteren Untersuchungen noch zu klären und müssen für die therapeutische Anwendung in der Individualisierten Medizin verstanden sein.

Eine privatwirtschaftliche Initiative beabsichtigt eine Verallgemeinerung dieses Ansatzes in großem Maßstab. Pro Jahr soll das Genom von bis zu 100 000 Menschen aller Altersgruppen, Gesunde und Kranke, komplett sequenziert und mit Krankheits-, Labor- und Verlaufsdaten der betreffenden Personen korrelieren werden (Brazil, 2014). Zunächst sollen Patienten mit Tumorerkrankungen, später auch mit Herzkrankheiten, neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Alzheimer und M. Parkinson, sowie Mikrobiomanalysen (s. Kap. 2.6) einbezogen werden. Man hofft, somit genetische Muster zu finden, die mit den Krankheiten korreliert sind.

2.1.4 Genomanalyse in Tumoren

Tumorerkrankungen entstehen auf der Basis genetischer, meist erworbener Veränderungen (Mutationen) einzelner Zellen. Ein Tumor entsteht infolge einer kas-

kadenartigen Sequenz und Häufung vieler Mutationen. Es ist eine wichtige Aufgabe der Forschung, die für einen Tumor relevanten, mit dem Krankheitsprozess korrelierten Mutationen von den irrelevanten Mutationen abzugrenzen. Dies ist in einigen Fällen schon gelungen. Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist beispielsweise zumeist die Folge eines DNA-Fragmentaustausches zwischen Chromosom 9 und 22, der zur Bildung eines verkürzten Chromosoms 22 (Philadelphia-Chromosom) führt. Das resultierende Fusionsgen *BCR-ABL* kann als tumorverursachendes Onkogen zur unkontrollierten Vermehrung betroffener Zellen und damit zu einer Leukämie (Blutkrebs) führen.

Die aktuelle Forschung versucht, die genetischen Besonderheiten aller bekannten Karzinome umfassend zu beschreiben (*Cancer Genome Atlas*, Weinstein et al., 2013). Ein Problem stellt die Instabilität von Tumorgenomen dar und die sich daraus ergebende Heterogenität phänotypisch ähnlicher Tumoren bzw. von Zellklonen innerhalb eines Tumors. Dies erschwert die Aufklärung der molekularen Prozesse bei Tumorerkrankungen. Mit der herkömmlichen Technik wird die DNA von mehreren Zehntausend bis Millionen Zellen untersucht. Fortschritte beim sogenannten *single-cell sequencing* erlauben es jedoch, die DNA-Sequenz von Einzelzellen zu bestimmen (Zong et al., 2012) und so genetische Unterschiede innerhalb eines Gewebes, in Tochterabsiedlungen (Metastasen) oder von im Blut bzw. in der Lymphe zirkulierenden Tumorzellen zu ermitteln.

Es ist das Ziel des *Internationalen Krebsgenomkonsortiums* (ICGC), eines der weltweit größten interdisziplinären, biomedizinischen Großprojekte zur Klärung der Ursachen von Tumorerkrankungen, hierzu einen entscheidenden Beitrag zu leisten. Bis 2015 soll die komplette Genominformation von 50 verschiedenen Tumorarten analysiert sein. Eine wesent-

liche Hoffnung der Sequenzierung liegt in der Aufdeckung von Defekten, die direkt oder indirekt behandelt werden können. Allerdings ist das Mutationsmuster jedes Tumors letztlich einmalig und neben der Genomsequenz spielen auch weitere der Genetik nachgeschaltete Prozesse eine wesentliche Rolle für das Tumorgeschehen (s. Kap. 2.2 bis 2.6). Trotzdem hofft man, für jeden Tumortyp ein charakteristisches Muster der für die Tumorentstehung relevanten Mutationen herausarbeiten zu können. Bislang konnten bereits mehr als 20 unterschiedliche Tumormuster extrahiert werden (Alexandrov et al., 2013).

Die umfassende Kenntnis eines tumorspezifischen Mutationsprofils wird in Zukunft für die Therapie zahlreicher Tumortypen Bedeutung erlangen. Eine Möglichkeit könnte z. B. darin bestehen, spezifische Tumorantigene (Peptide) zu synthetisieren und als individualisierte Impfstoffe einzusetzen (Castle et al., 2012). Eine andere Möglichkeit bietet die Erzeugung von tumorbindenden Antikörpern, die mit chemotherapeutisch wirkenden Stoffen gekoppelt sind (Li et al., 2012), um spezifisch Tumorzellen anzugreifen (s. Kap. 6.2.3).

2.2 Epigenetik

Die Epigenetik untersucht molekulare Prozesse bei der dynamischen Gestaltung des Chromatins – des im Zellkern gelagerten molekularen Komplexes aus genomischer DNA und den sie umgebenden Proteinen – die die Grundlage für die Genregulation bilden. Diese „Programmierung der Gene“ bestimmt, welche Genprodukte, wann, wo und in welchem Ausmaß gebildet werden. Dies kann durch enzymatische Modifikationen DNA-bindender Proteine (z. B. Histone), die Aktivität von Ribonukleinsäuren (RNA) oder durch Methylierung der DNA (die Übertragung von Methylgruppen auf den DNA-Baustein Cytosin) geschehen. Epigenetische

Veränderungen können in einzelnen Geweben vorkommen oder konstitutionell in allen Zellen eines Menschen vorhanden sein. Sie können auch zu Vererbungsmechanismen führen, die nicht in der eigentlichen Genomsequenz verankert sind. Es gibt erste Hinweise, dass sie schwere Erkrankungen verursachen können (Heyn & Esteller, 2012; Mikeska et al., 2012; Rakyancan et al., 2011). Vergleichbar mit einem Schalter bewirkt die DNA-Methylierung die Stilllegung eines Gens. Das Methylierungsmuster bestimmt auch die normale Funktion ausdifferenzierter Zellen in Geweben oder Organen. Es kann über viele Zellteilungen hinweg stabil bleiben.

Interessanterweise konnte durch die Untersuchung von Blutproben gezeigt werden, dass selbst eineiige Zwillinge im höheren Alter unterschiedliche epigenetische Muster aufweisen (Fraga et al., 2005). Dies zeigt, dass sich das Epigenom als Folge zahlreicher nichterblicher Einflüsse, denen ein Mensch im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist, ändern kann. Die Gesamtheit dieser Einflüsse wird auch als Exposom bezeichnet. Die Unterschiede im Exposom sind eine der möglichen Erklärungen dafür, dass der gleiche Genotyp unterschiedliche Phänotypen hervorbringen kann. DNA-Sequenzierungstechniken der dritten Generation wie die *Single-molecule-real-time*-Sequenzierung erlauben bereits die Bestimmung vollständiger Methylierungsmuster im menschlichen Genom (Rivera & Ren, 2013; Ziller et al., 2013). In der Tumorforschung wurden die Methylierungsmuster zahlreicher Gene mit der Tumorentstehung (Ehrlich & Lacey, 2013) sowie mit der Wirksamkeit einiger Medikamente in Zusammenhang gebracht (Meyer et al., 2013). Des Weiteren wird beispielsweise angenommen, dass epigenetische Muster im Gehirn eine Rolle bei der Entwicklung und Vererbung von Fettleibigkeit spielen (Guénard et al., 2013; Plagemann et al., 2009). Daher wäre es von hohem wissenschaftlichem Interesse, dass in Analogie zu den genom-

weiten Assoziationsstudien systematische epigenomweite Assoziationsstudien zur Korrelation krankheitsrelevanter Phänotypen mit epigenetischen Variationen durchgeführt würden (Rakyan et al., 2011). Da die epigenetischen Muster häufig gewebespezifisch und die betreffenden Organe nur auf invasivem Wege zugänglich sind, ist es beim gegenwärtigen Stand nur eingeschränkt möglich, eine derartige Untersuchung in großem Umfang am lebenden Menschen durchzuführen.

2.3 Transkriptomanalyse

Das Transkriptom bildet die Genexpressionsaktivität ab, d. h. es spiegelt die dynamische Aktivität des Genoms, das An- und Abschalten von Genen in gesunden oder krankhaft veränderten Zellen wider. Es beschreibt die Gesamtheit der zeit- und bedingungsabhängig aus der Umschreibung (Transkription) der DNA hervorgehenden Ribonukleinsäuren (RNAs). Die kodierenden mRNAs sind Mittler zwischen der genomischen DNA und der Proteinbiosynthese der Zellen. Sie vermitteln Einblicke in stille und aktive Bereiche des Genoms. Viele Gene werden nicht äquivalent in RNA und anschließend in Proteine umgeschrieben, sondern die RNA wird zunächst weiter prozessiert. Dabei werden u. a. bestimmte Bereiche, sogenannte Introns, entfernt und andere, sogenannte Exons, neu zusammengefügt. Die Exons werden häufig auch gewebe- und bedarfsspezifisch in unterschiedlicher Kombination zusammengesetzt, wobei man vom „alternativen Spleißen“ spricht. Dies sorgt dafür, dass aus einem Gen je nach Bedarf funktionell unterschiedliche Produkte hervorgehen können. Weitere nichtkodierende RNAs (z. B. rRNA, tRNA, miRNA oder lncRNA) werden nicht in Proteine umgeschrieben, sind jedoch an der Regulation der Genexpression oder an katalytischen Prozessen beteiligt. Nichtkodierende Bereiche des Genoms und alternative Spleiß-Mechanismen konnten

mit Erkrankungen, wie Zystische Fibrose und dem Prader-Willi-Syndrom (Wang & Cooper, 2007) sowie mit der Wirksamkeit von Medikamenten (Sadee et al., 2011) in Zusammenhang gebracht werden.

Analog zu den genomweiten Assoziationsstudien (s. Kap. 2.1.3) ist die RNA-Microarray-Technologie eine Methode für die Analyse der genomweiten Genexpression. Dabei werden viele Tausend RNA-Moleküle parallel auf Unterschiede der Genexpression untersucht. Ihre Analyse setzt die Kenntnis entzifferter Genomsequenzen voraus. So kann durch Transkriptomanalysen bestimmt werden, welche Gene in welchen Zelltypen unter welchen Bedingungen aktiv sind. Diese Möglichkeit hat bereits zur Entwicklung genexpressionsbasierter Tests geführt. Man erhofft sich davon, die Diagnose, Prognose und Therapieentscheidung bei Brust- und Darmtumoren oder Leukämien sowie bei HIV und Hepatitis C zu erleichtern (Rhodes & Chinnaiyan, 2005; Zadran et al., 2013). Da unbekannte RNA-Transkripte durch Hybridisierungsmethoden nicht erfassbar sind, werden Transkriptomane immer häufiger durch das sogenannte RNA-Seq erschlossen. Dabei wird die RNA zunächst in cDNA umgeschrieben und anschließend sequenziert und quantifiziert (Ozsolak & Milos, 2011). Etwa 80 Prozent aller merkmalsassoziierten SNPs (s. Kap. 2.1) befinden sich in nichtkodierenden DNA-Regionen (Manolio, 2010). Deshalb werden Transkriptomanalysen bei der Aufklärung von Genotyp-Phänotyp-Zusammenhängen und der Bestimmung von Biomarkersignaturen (s. Kap. 3) auch in Zukunft unersetzlich sein.

2.4 Proteomanalyse

Proteine sind die Endprodukte kodierender Gene und gehen aus der Umschreibung (Translation) der mRNA hervor. Sie wirken als Katalysatoren und Strukturgeber molekularer Lebensprozesse und

sind maßgeblich für das Erscheinungsbild eines Organismus, den Phänotyp, verantwortlich. In ihrer Gesamtheit bilden sie das Proteom, welches ähnlich dem Transkriptom (s. Kap. 2.3) sehr dynamisch und in seiner Zusammensetzung aufgrund sich verändernder Bedingungen (Genexpression, Umwelteinflüsse, Stoffwechsel etc.) ständig im Wandel ist. Proteomprofile reflektieren physiologische Zustände oder auch Veränderungen von Zellen und Geweben. Die spezifischen Profile können durch Krankheitsprozesse, medikamentöse Behandlung oder andere Einflüsse zustande kommen und damit einen biologischen Zustand besser abbilden als Genom- und Transkriptomanalysen dies allein vermögen. So ermöglicht die Proteomik z.B. die Identifizierung und Aufklärung fehlerhafter Signalwege in Proteinnetzwerken, wie sie bei Tumorzellen häufig auftreten (Kolch & Pitt, 2010). Die Hoffnung ist groß, dass man die veränderten Signalprozesse durch gezielte Eingriffe medikamentös korrigieren und dies proteomanalytisch verfolgen kann.

Auch wenn die Proteomforschung durch die Sequenzierung vollständiger Genome in den letzten zehn Jahren eine stürmische Entwicklung genommen hat, so ist das letzte Ziel der Proteomforschung, nämlich die Proteinwelt im Menschen umfassend und akkurat darzustellen, noch nicht erreicht. Die Forschungen auf diesem Gebiet konzentrieren sich vornehmlich noch auf einfache zelluläre Systeme. Für die wesentlich komplexeren humanen Proben erfordert der Nachweis von Proteinen, die vielfach nur in sehr kleinen Mengen vorhanden sind, die Weiterentwicklung massenspektrometrischer Verfahren. Die Charakterisierung des Proteoms stellt zudem wegen der großen biochemischen und strukturellen Heterogenität von Proteinen eine hohe bioanalytische Herausforderung dar. Die ca. 23 000 proteinkodierenden Gene des Menschen werden bedarfsabhängig in den Zellen durch alternatives

Spleißen (s. Kap. 2.3), Prozessierung und posttranslationale chemische Modifikationen in möglicherweise mehr als eine Million funktionell unterschiedlicher Proteine übersetzt. Neben der Konzentration entscheidet häufig auch die zelluläre Lokalisation der Proteine über ihre Beteiligung an Krankheitsprozessen. In diesem Zusammenhang könnte die molekulare Bildgebung (s. Kap. 2.8) vor allem in der funktionellen Zellbiologie zu einem besseren Verständnis beitragen.

Zu den Nachweisverfahren des Proteoms gehören antikörperbasierte Methoden (u. a. Immunhistochemie, Immunpräzipitation, ELISA, Immunoblot) und deren technologische Weiterentwicklungen mit dem Ziel höherer Durchsatzraten (z. B. Gewebe- oder Proteinarrays). Verfahren, die eine Identifikation von Proteinen nach Auftrennung in zweidimensionalen Gelen ermöglichen, werden zunehmend durch flüssigchromatographische Trennverfahren ersetzt. Zusammen mit der Entwicklung automatisierter, hochempfindlicher massenspektrometrischer Verfahren erlaubt dies mittlerweile die Identifizierung, Quantifizierung und sogar die Aufklärung posttranslativ Modifikationen von Proteinen im Hochdurchsatz (Cox & Mann, 2011).

Für die Untersuchung krankheitsspezifischer Proteomprofile bieten sich beim Menschen vor allem Körperflüssigkeiten an. Weit fortgeschritten ist bereits die Analytik von Proteinen im Urin und deren Abbauvarianten (Albalat et al., 2013). Durch Trennung der Peptide mittels Kapillarelektrophorese und anschließende Massenanalyse (CE-MS) gelingt es, Peptidsignaturen im Urin darzustellen. Es wird z. B. daran gearbeitet, durch Vergleich mit Proben gesunder Probanden Erkrankungen der Niere und maligne Veränderungen der Prostata zu diagnostizieren (Coon et al., 2008). In der Demenzforschung wird die Zerebrospinalflüssigkeit (Gehirnwasser) herangezogen, um z. B. die

mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten Peptide zu untersuchen. Dies eröffnet Wege für eine frühzeitige Diagnose dieser Krankheit und die Differenzierung unterschiedlicher Formen der Demenz (Albert et al., 2011; Bateman et al., 2012; Jahn et al., 2011). Die Möglichkeit, die molekularen Ursachen langsam fortschreitender Erkrankungen frühzeitig und präzise zu diagnostizieren, könnte – so hofft man – der erste Schritt zur Entwicklung einer gezielten Therapie bzw. von gezielten Präventionsmaßnahmen sein (Debré et al., 2012; Langbaum et al., 2013).

2.5 Metabolomanalyse

Metabolite (Stoffwechselprodukte, z. B. Zucker, Aminosäuren, Fette) sind End- oder Zwischenstufen des intermediären Stoffwechsels. Ihre Messung gestattet weitreichende Aufschlüsse über die Reaktion des Organismus auf Ernährung, Umwelteinflüsse, Krankheit und Therapien. Daher ist die Analytik von Metaboliten heute ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Diagnostik, z. B. bei Laboruntersuchungen von Blutplasma- und Urinproben. Diese Techniken werden auch eingesetzt, um körperfremde Substanzen wie z. B. Medikamente, deren Abbauprodukte sowie Umweltgifte, Rausch- und Suchtmittel zu analysieren und dadurch Hinweise auf toxische Effekte zu erhalten. Die Erfassung toxischer Metabolite greift bevorzugt auf NMR-Verfahren (s. unten) zurück, weil sie nur geringe Probenvolumina erfordern und die Probenaufbereitung vergleichsweise einfach ist.

Die Gesamtheit der in den Körperzellen synthetisierten und zusammen mit der Nahrung aufgenommenen Stoffwechselprodukte wird als Metabolom bezeichnet. Das Metabolom ist mit gegenwärtig ca. 6500 identifizierten niedrigmolekularen Substanzen zahlenmäßig klein im Vergleich zu den 3 Milliarden DNA-Basen des Humangenoms und den über 1 Milli-

on geschätzten Proteinen und Proteinagregaten.

Mithilfe chromatographischer Trennverfahren, gekoppelt mit der Massenspektrometrie sowie auf Basis der Kernspinresonanzanalyse (NMR-Analyse) gelingt es, selbst Spuren von Metaboliten sowie ganze Metabolitmuster (*metabolic fingerprinting/profiling*) in den Körperflüssigkeiten zu erfassen. Im Zuge von Forschungsvorhaben werden gegenwärtig besonders Metabolitmuster für die Identifizierung von Biomarkern (s. Kap. 3.1) herangezogen. Es wurden beispielsweise spezifische Metabolitmuster identifiziert, die erhöhte Risiken zur Ausprägung von Diabetes mellitus Typ II aufzeigen bzw. für eine mögliche Untergruppe der Erkrankung charakteristisch sind (Padberg et al., 2014; Wang et al., 2011).

Dieses *metabolic fingerprinting* unterliegt aber Einschränkungen hinsichtlich der Sensitivität und Auflösung. Vergleichbar mit Proteomprofilen (s. Kap. 2.4) variieren Metabolitmuster sehr stark z. B. in Abhängigkeit vom Zustand des Probanden sowie der Probenbehandlung, der Tageszeit bei der Probenentnahme und der Nahrungszufuhr.

Durch die Kopplung von genomweiten Assoziationsstudien (s. Kap. 2.1) mit Metabolomanalysen können in wissenschaftlichen Studien genetische Einflüsse auf metabolische Phänotypen identifiziert werden (Suhre & Gieger, 2012). Dies gestattet Einblicke in Erkrankungen der Niere, Gicht, Diabetes mellitus Typ II oder in die Wirksamkeit von Medikamenten (Suhre et al., 2011). Metabolomanalysen, die eine Korrelation mit Tumorgenomdaten anzeigen, könnten in Zukunft zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über Tumorentstehung herangezogen werden (Meyer et al., 2013). Auch Medikamente können einen deutlichen Einfluss auf Metabolitmuster nehmen, wie etwa die cholesterinspiegel-senkenden Statine (Trupp et al., 2012). In der frühzeitigen Erkennung der indivi-

duellen Antwort auf eine medikamentöse Therapie, also bevor Nebenwirkungen sichtbar sind, liegt ein großes Potenzial der Metabolomanalyse (Kaddurah-Daouk & Weinshilboum, 2014; s. a. Kap. 6.1). Dadurch wird eine kurzfristige Anpassung der richtigen Medikamentenkombination bzw. der Medikamentendosierung ermöglicht. Dies kann helfen, Nebenwirkungen zu minimieren oder den Ersatz unwirksamer Medikamente zu beschleunigen (Chung & Griffiths, 2008). Durch Medikamente induzierte Leberschäden konnten durch Metabolomanalysen an Blutplasma- oder Urinproben von Ratten vorhergesagt bzw. im Verlauf verfolgt werden (Clayton et al., 2006). Spezifische Metabolitmuster in Urinproben von Patienten kurz nach Verabreichung von Schmerzmitteln lassen die Vorhersage leberschädigender Wirkungen zu, lange bevor typische klinische Anzeichen einer Lebertoxizität auftreten (Winikie et al., 2010).

Die umfassende Metabolomanalyse erfordert wegen der hohen molekularen Diversität des Metaboloms einen vergleichsweise hohen apparativen Aufwand und befindet sich ähnlich wie die Proteomanalyse für diagnostische Anwendungen noch in der Entwicklungsphase.

2.6 Mikrobiomanalyse

Zahlreiche Erkrankungen werden durch pathogene Mikroorganismen verursacht, wie beispielweise *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Bestimmte Stämme der genannten Bakterienarten gehören zu den gefürchteten multiresistenten Krankenhauskeimen. Die seit geraumer Zeit praktizierte Antibiotikaresistenzbestimmung bei bakteriellen Infektionen stellt eine Form der Stratifizierung bestimmter Infektionserkrankungen dar. Schnelltests, die auf einer präzisen genetischen Analyse des jeweiligen Erregers beruhen, können die Antibiotikaresisten-

zanalyse und damit die maßgeschneiderte Behandlung bakterieller Infektionen in Zukunft deutlich vereinfachen. Entscheidend wird hierbei sein, dass durch weitere Antibiotikaforschung und -entwicklung auch ein entsprechend großes Arsenal geeigneter antibakterieller Wirkstoffe zur Verfügung gestellt wird (Akademie der Wissenschaften in Hamburg & Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2013).

Das Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit der den Menschen besiedelnden Mikroorganismen. Man geht davon aus, dass 10-mal mehr mikrobielle Zellen, hauptsächlich Bakterien, den Menschen besiedeln als er Körperzellen besitzt (Turnbaugh et al., 2007). Die Bedeutung dieser größtenteils unschädlichen, vielfach sogar nützlichen oder essenziellen mikrobiellen Besiedler wurde lange Zeit unterschätzt. Zur Charakterisierung der hochkomplexen Lebensgemeinschaften in anatomischen Nischen, z.B. in der Darm- und Mundflora, werden deren Metagenome, d.h. die gesamte DNA oder ribosomale RNA mittels Hochdurchsatzsequenzierung (s. Kap. 2.1) erfasst. Im Zuge dessen hat das amerikanische *National Institute of Health* das *Human Microbiome Project* (Turnbaugh et al., 2007) zur Sequenzierung aller Genome von Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, ins Leben gerufen. Im Jahr 2012 wurden bereits mehr als 600 Proben aus 15 Körperregionen von ca. 300 Personen untersucht (Cho & Blaser, 2012). Ziel dieses und weiterer internationaler Projekte ist die Aufschlüsselung von Mensch-Mikrobiom-Wechselwirkungen und die Identifizierung von Korrelationen zwischen Metagenommustern und krankhaften Vorgängen.

So konnten bereits Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung der Magen-Darm-Flora und der Ausbildung von Fettleibigkeit und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (Greenblum et al., 2012) sowie Tumoren, Diabetes und Atherosklerose nachgewiesen werden

(Eloe-Fadrosch & Rasko, 2013). Mikroorganismen, die Haut und Lunge besiedeln, werden mit teils auch genetisch beeinflussten Störungen des Immunsystems, in deren Folge sich Asthma und Schuppenflechte entwickeln, in Verbindung gebracht (Cho & Blaser, 2012).

Wichtige Fragestellungen der Mikrobiomforschung sind:

- Inwieweit sind Mikrobiome an das Genom eines Menschen und seine Lebensumstände (z. B. Ernährung) angepasst und in welchem Ausmaß werden sie von Müttern an Neugeborene weitergegeben?
- Inwieweit trägt das Mikrobiom zur Entstehung von Krankheiten bei?
- Wie beeinflussen Mikrobiom und Arzneimittelgaben einander?
- Kann man durch Diät, Pro- und Antibiotika individuelle Mikrobiommuster und damit Krankheitsrisiken beeinflussen?

Eine besondere Herausforderung für die Mikrobiomforschung ist die Zuordnung der Millionen DNA-Einzelsequenzen aus Metagenomanalysen zu taxonomischen Gruppen und Subtypen der beteiligten Mikroorganismen. Dafür sind bioinformatische Vorgehensweisen erforderlich. Das Problem besteht darin, dass für viele der DNA-Sequenzen noch keine Referenzgenome existieren (Cho & Blaser, 2012). Die Definition von Stämmen bzw. Subtypen spielt eine wichtige Rolle, denn schon geringe genetische Abweichungen können den Unterschied zwischen kommensalen (unschädlichen) und pathogenen Keimen ausmachen. So können z. B. bestimmte Genvarianten oder zusätzliche Gene dem pathogenen Mikroorganismus das Anheften an bzw. Eindringen in die Körperzellen und/oder die Überlistung des individuellen menschlichen Immunsystems erlauben.

Untersuchungen zur Bedeutung des Mikrobioms für die Individualisierte Medizin stecken noch in den Anfän-

gen. Es ergibt sich jedoch eine Reihe von interessanten Ansatzpunkten. So könnten Indikatororganismen bzw. Organismengemeinschaften zukünftig als Biomarker für die Stratifizierung von Patienten dienlich sein (Le Chatelier et al., 2013). Wenn die Zusammensetzung gesundheitsfördernder und -schädlicher Mikrobiome bekannt ist, könnten diese durch entsprechende Diät, probiotische Produkte oder spezifisch wirkende Antibiotika gezielt beeinflusst werden. Ferner könnten Patienten insbesondere nach Behandlung mit Breitbandantibiotika mit gesundheitsfördernden Keimen wiederbesiedelt werden, wie dies bereits in der klinischen Praxis geschieht. Individualisierte „Keimcocktails“ könnten auch der Anreicherung vielfach antibiotikaresistenter Keime entgegenwirken. Die Übertragung der Darmflora, auch als Stuhltransplantation bezeichnet, wird schon seit ca. 50 Jahren therapeutisch gegen eine Infektion mit Clostridien eingesetzt. Es zeichnen sich zahlreiche neue Anwendungsgebiete für dieses Verfahren ab (Borody & Khoruts, 2012).

2.7 Morphologische und assoziierte Methoden

Der Einsatz von bioanalytischen Hochdurchsatzverfahren (Omics-Technologien), häufig in Kombination mit klassischen histomorphologischen Techniken, fördert zunehmend die Identifizierung und Quantifizierung von Biomarkern. Verschiedene Techniken der Lichtmikroskopie sind für die Lokalisation von Biomarkern (z. B. Immunkomplexe, Zellprodukte, Bakterien oder Nukleotidsequenzen) auf der Ebene von Geweben und Zellen das Standardverfahren. Insbesondere die Phänotypisierung mit Hilfe hochsensitiver immunhisto- und zytochemischer Verfahren oder die In-situ-Hybridisierung werden in Diagnostik und Forschung breit eingesetzt. Für eine subzelluläre Lokalisation einzelner oder

weniger Moleküle muss die um funktionelle Methoden ergänzte Elektronenmikroskopie herangezogen werden. Für den Einsatz dieser Verfahren werden Zellen oder Gewebe primär zu diagnostischen Zwecken durch zytologische (Zellabstriche, Feinnadelpunktion) und bioptische Verfahren (Nadelbiopsie und Stanzbiopsien) oder durch chirurgische Eingriffe (Probeexzision oder Operationen) entnommen. Derartige Zell- oder Gewebentnahmen erfolgen häufig unter der Kontrolle bildgebender Verfahren (Böcker et al., 2012). Die Techniken werden intensiv weiterentwickelt und erlauben einen zunehmend sensitiveren und spezifischeren Nachweis von Biomarkern.

Morphologische Techniken, häufig in Kombination mit Genotypisierung, werden in der Diagnostik vieler Erkrankungen breit eingesetzt. Diese Verfahren sind z.B. besonders wichtig in der onkologischen Diagnostik und Forschung. Sie sind unerlässlich für die Typisierung von Tumoren, die Bestimmung der Tumorausbreitung, die Erkennung von Biomarkern und die Bestimmung der Sensitivität für Chemotherapeutika.

2.8 Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren dienen dazu, krankheitsbedingte Veränderungen und deren Ausdehnung im Körperinneren zu lokalisieren, um den Krankheitsverlauf bzw. Therapieerfolg zu verfolgen (Leblond et al., 2010; Walter et al., 2010). Einige Verfahren, wie z.B. Ultraschall, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), sammeln eher strukturelle anatomisch-morphologische Informationen. Andere Verfahren, wie z.B. funktionelle MRT (fMRT), Positronen-Emissionstomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), zielen auf die detaillierte räumliche und zeitabhängige Darstellung physiologischer sowie bio-

chemischer Vorgänge ab. NMR-basierte bildgebende Verfahren, bei denen Metabolitbiomarker in vivo bestimmt werden, spielen teilweise schon eine Rolle bei der Diagnostik von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und von bestimmten Tumorerkrankungen (Öz et al., 2014). Durch Verbesserungen der räumlichen und zeitlichen Auflösung, die Kopplung von Gerätemodalitäten (z.B. PET/CT, SPECT/CT, PET/MRT), die Entwicklung von Expertensystemen zur automatisierten Bildauswertung und die Optimierung der Aufnahmesequenzen nimmt die Leistungsfähigkeit der Verfahren kontinuierlich zu (Bailey et al., 2014; Engert et al., 2012; Vahrmeijer et al., 2013). Dadurch rückt auch die molekulare Bildgebung, bei der bestimmte Moleküle wie z.B. Rezeptoren in lebenden Geweben visualisiert werden können, in den Bereich des Möglichen.

2.9 Biobanken

Eine zentrale Voraussetzung für die individualisierte Medizin sind professionell geführte Biobanken von Geweben, Tumoren, DNA-/RNA-Proben oder Körperflüssigkeiten und Register wie die *electronic health/medicine records* (EHRs oder EMRs). Während letztere rein medizinische Datenbanken darstellen, sind Biobanken Sammlungen von biologischen Materialien, denen in verschlüsselter Form annotierte klinische Daten in einem digitalen Datenbankensystem zugeordnet sind. Biobanken sind ursprünglich zu Forschungszwecken an universitären Einrichtungen angelegt worden. Während beispielsweise Tumorgewebe vergleichsweise häufig in Instituten für Pathologie zur Verfügung steht, sind Proben seltener Krankheiten (*orphan diseases*) deutlich unterrepräsentiert. An die Qualität der Proben und die damit verbundenen klinischen Daten werden besondere Anforderungen gestellt. Diese betreffen im Wesentlichen:

- die Einverständniserklärung des Patienten/Probanden für die Nutzung von (üblicherweise zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken entnommenen) Proben für die Forschung (Suh et al., 2013) (s. a. Kap. 7.5),
- die Einhaltung datenschutzrechtlicher Vorgaben (z. B. durch Pseudonymisierung),
- die standardisierte Entnahme und Lagerung der Proben,
- die Kenntnis präanalytischer Daten (z. B. Art und Zeitpunkt der Konservierung),
- die exakte histologische Charakterisierung des Gewebes vor seiner Nutzung (z. B. Extraktion von DNA, RNA oder Protein, Anteil von Nekrose, Tumorgewebe, normalem Gewebe etc.) und
- die Integration klinischer, biochemischer und weiterer Daten, vor allem unter prospektiver Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs.

Im Rahmen von Forschungsprojekten können die archivierten Proben und Daten für die Identifizierung von Biomarkern herangezogen werden. So werden bei soliden Tumoren bevorzugt Gewebeschnitte von erkrankten Organen mit entsprechenden Kontrollgeweben verglichen. Unterschiede in der Verteilung einzelner Proteine, in Transkriptom- oder Metabolomprofilen oder im Muster der genomischen Einzelvarianten (SNPs, s. Kap. 2.1) werden mit pathophysiologischen und morphologischen Veränderungen korreliert. Damit bergen diese Archive häufig noch unterschätzte Möglichkeiten, unbekanntes Krankheitszusammenhänge zu erkennen bzw. Hypothesen zur Krankheitsentstehung zu testen (Jensen et al., 2012). Um im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien (s. Kap. 2.1) Aussagen über die Wahrscheinlichkeit und mögliche molekulare Ursachen einer Erkrankung abzuleiten, werden allerdings zur statistischen Absicherung der Ergebnisse für einen Phänotyp oft Zehntausende von Proben benötigt. Diese können nur in nationalen bzw. internationalen Konsortien unter

Einbeziehung von akademischen Institutionen und gegebenenfalls auch Industriepartnern und Patientenorganisationen gesammelt werden (s. auch Kap. 9.3).

Ein großes Problem stellt häufig die nachhaltige Finanzierung von Biobanken an universitären Einrichtungen dar: Biobanken sind interdisziplinäre Forschungseinrichtungen und müssen nach einer Anschubfinanzierung durch Drittmittel (z. B. Bundesministerium für Bildung und Forschung) von den akademischen Einrichtungen weiter getragen werden. Zusätzlich werden für die Nutzer von Proben aus Biobanken auch Aufwandsentschädigungen (*handling fees*) erhoben werden müssen, um eine langfristige Verstetigung dieser Einrichtungen zu garantieren. Mittel dafür werden daher zukünftig auch in Forschungsanträgen vorzusehen sein. Darüber hinaus werden ausgereifte Biobanken der Zukunft nicht nur biologisches Material und klinische Daten, sondern auch die Daten exogener Umwelteinflüsse (s. Kap. 2.2) und Dokumente bildgebender Verfahren (s. Kap. 2.8) sammeln und verwalten müssen.

2.10 Datenverarbeitung und Bioinformatik

Eine große Herausforderung für die Individualisierte Medizin besteht darin, die Fülle der mittels neuer Technologien gewonnenen Daten bioinformatisch auszuwerten, sie mit den begleitenden klinischen Daten in Beziehung zu setzen, und die Resultate solcher Analysen den Ärzten praktikabel umsetzbar zu vermitteln. Dafür müssen die Primärdaten normalisiert, einer Qualitätskontrolle unterzogen, validiert, interpretiert und die Ergebnisse der Analyse dem Benutzer in angemessener Form zugänglich gemacht werden. Aus diesem Grund gewinnen die Informationstechnologien zur Datenanalyse und -integration sowie zur mathematischen Modellierung und Simulation zunehmend an Bedeutung.

2.10.1 Bioinformatik, Informationstechnologie

Die Bioinformatik stellt die methodische Grundlage zur Zusammenführung der Patientendaten sowie zu deren Filterung, Korrelation und Auswertung dar. Schließlich müssen die Analyseergebnisse auf ein erfassbares Maß reduziert und adäquat aufbereitet werden. Dazu bedarf es komplexer Algorithmen, die die qualitativ sehr unterschiedlichen Informationen (Genomdaten, phänotypische Daten, klinische Daten etc.) unter Berücksichtigung von bekannten oder hypothesenbasierten Zusammenhängen und statistischen Anforderungen sinnvoll verknüpfen. Die anspruchsvolle Entwicklung dieser Algorithmen wird als ein zentraler Engpass für die Individualisierte Medizin gesehen (Fernald et al., 2011).

Der Bioinformatik wird oft die Systembiologie gegenübergestellt. In anderen Kontexten werden die beiden Begriffe stark überlappend und fast gleichbedeutend verwendet. Die Systembiologie geht jedoch weit über die Analyse biologischer Daten hinaus. Sie umfasst einen wichtigen experimentellen Anteil, bei dem zellübergreifende molekulare Daten (Genom, Transkriptom, Proteom und/oder Metabolom etc.) erfasst und in den Rahmen des Gesamtorganismus gestellt werden. Diese Daten werden dann mit bioinformatischen Methoden analysiert. Auf der Basis von Hypothesen über die sich aus den Daten ergebenden molekularen Zusammenhänge werden dann mathematische Modelle der Struktur und Dynamik des untersuchten biologischen Prozesses (z.B. der Entwicklung einer Krankheit) entwickelt.

Wichtige Aufgaben der Bioinformatik in der Individualisierten Medizin sind:

- Interpretation molekularbiologischer Muster im Hinblick auf funktionelle Effekte sowie als Basis einer differenzierten Krankheitsdiagnose,
- Abschätzung der Effektivität von Wirkstofftherapien,
- Bereitstellung der gewonnenen Erkenntnisse für die Patientenversorgung nach Anwendung einer geeigneten Software.

In der Individualisierten Medizin werden Laboranalysen von Patientenproben und die anschließende Auswertung mit Hilfe der Bioinformatik eine wichtige Rolle spielen. Ein Beispiel ist die computergestützte HIV-Therapie (s. Kap. 6.3), deren Strategie in Zukunft auch für die Tumorthherapie anwendbar sein könnte (Bock & Lengauer, 2012). Die fortschreitende Entwicklung in der Erforschung medizinischer Zusammenhänge macht ein steigendes Wirkstoffarsenal für die Behandlung von Krankheiten verfügbar. Unter Berücksichtigung aller über den Patienten verfügbaren Informationen soll nach Diagnosestellung aus der Menge potenzieller Wirkstoffe bzw. deren Kombinationen die bestmögliche Therapie gewählt werden. Wenn hinreichend viele Daten über Krankheitsverläufe unter verschiedenen Wirkstofftherapien vorliegen und/oder Krankheitsursachen und -zusammenhänge hinreichend erforscht sind, kann diese mitunter sehr vielschichtige Therapieauswahl durch Unterstützung einer entsprechenden Auswertungssoftware erfolgen.

Im Hinblick auf multifaktorielle Krankheiten können die in genomweiten Assoziationsstudien identifizierten genetischen Faktoren bislang nur einen begrenzten Teil erhöhter Krankheitsrisiken erklären. Für die Behandlung und ebenso für eine effektive Prävention dieser meist häufigen Erkrankungen bedarf es der Erforschung und Entwicklung umfassender Erklärungs- bzw. Prädiktionsmodelle. Die Modelle müssen neben Biomarker-

- Verarbeitung und Qualitätskontrolle der großen Datenmengen aus Omics-Technologien und neuen medizintechnischen Verfahren,

signaturen aus Omics-Daten auch umwelt-, ernährungs-, verhaltens- und lebensstilbedingte Faktoren berücksichtigen. Die entsprechenden Analysen nehmen vor allem die Störung von relevanten biochemischen Reaktionspfaden (z. B. Stoffwechselwege und Signalpfade) in den Blick. Beispiele für solche Ansätze sind z. B. *Die virtuelle Leber* (Holzhütter et al., 2012) oder das *Herzphysiom*-Projekt (Bassingthwaight et al., 2009).

Für die Integration der umfassenden Informationen werden zum einen eine entsprechende IT-Infrastruktur, zum anderen neuartige bioinformatische und statistische Ansätze benötigt. Die Analyse der Interaktionsnetzwerke ist zwar hochkomplex, eröffnet jedoch die Möglichkeit, Diagnosen, Prognosen und Präventionen zu präzisieren.

Trotz der mitunter sehr hohen Datenkomplexität sollte es jedoch das Ziel sein, Modelle zu entwickeln, die praktikabel, in ihren Ergebnissen aussagekräftig sowie auf die Randbedingungen der Versorgungsstrukturen zugeschnitten sind. Die Fülle der abgeleiteten Optionen muss für die behandelnden Ärzte auf ein praktikables Maß reduziert und in bewährte Entscheidungshilfen, z. B. in Form von Leitlinien und Expertensystemen, überführt werden. Dabei müssen auch die Grenzen der Vorhersagen eindeutig kommuniziert werden, z. B. in Form von verständlichen Zuverlässigkeitsangaben. Zur Validierung der entscheidungsunterstützenden Software für die klinische Praxis muss das derzeitige Konzept klinischer Studien so weiterentwickelt werden, dass es dem komplexeren informationstechnischen Aspekt der Therapieauswahl Rechnung trägt (s. Kap. 4.4). In einer Zukunftsvision der Individualisierten Medizin werden umfassende bioinformatische Computermodelle von Personen zu einer überwiegend präventiven Ausrichtung der Gesundheitsversorgung führen (Hunter et al., 2013).

2.10.2 Standardisierung von Datenerhebungen und Datenintegration

Die Standardisierung (Harmonisierung) der Datenerhebung und Datenverarbeitung ist eine wichtige Voraussetzung für integrierte Methoden zur Analyse heterogener Daten in der Individualisierten Medizin. Eine mangelnde Konsistenz der Daten zwischen verschiedenen Erhebungszentren hat erheblichen negativen Einfluss auf die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Weiterhin können Probanden- und Patientenkollektive umso besser bezüglich Krankheitsrisiken eingeordnet (stratifiziert) werden, je höher der Grad an qualitätsgesicherter genotypischer und phänotypischer Charakterisierung sowohl der Ziel- als auch der Vergleichsgruppen ist. Mit steigender Größe dieser Gruppen nimmt auch die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu.

Die weitreichende Erfassung molekularer Daten von Patienten in Langzeituntersuchungen wird eine zentrale Säule für das Verständnis von Krankheiten und deren Entstehung sowie die daraus resultierende effektive Behandlung von Patienten sein. Letztlich können insbesondere chronische Krankheiten wie neurodegenerative Krankheiten (Parkinson-, Alzheimer-Krankheit), Stoffwechselkrankheiten (Diabetes, Atherosklerose) und Infektionen (HIV) nur mittels intensiver Beobachtung der Patienten über einen langen Zeitraum verstanden werden. Dafür sind prospektive Studien an großen Kollektiven gut charakterisierter Patienten erforderlich. Darüber hinaus kann auch die prospektive Untersuchung von gesunden Personen helfen, wichtige Hypothesen zu generieren, wie es Programme wie die *Nationale Kohorte*⁷ und die *SHIP-Studie*⁸ (s. a. Kap. 9.1) ermöglichen. Eine große Herausforderung bei solchen Langzeituntersuchungen ist es,

7 Weitere Informationen unter: www.nationale-kohorte.de (letzter Zugriff: 16.09.2014).

8 Weitere Informationen unter: www.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship.html (letzter Zugriff: 16.09.2014).

der Weiterentwicklung von Technologie und Methodik über lange Studienzeiträume hinweg angemessen Rechnung zu tragen. Langzeitstudien stellen in gewissem Maße den Inbegriff der Herausforderung an die IT-Infrastruktur für die Individualisierte Medizin dar. Dazu gehören:

- barrierefreie Netzwerke zur Datenübertragung, -auswertung und -speicherung,
- einheitliche Terminologien und Referenzdatensets,
- einheitliche Versuchs- und Qualitätssicherungsprotokolle zur Standardisierung der Patientendaten,
- einheitliche Archivierung und Dokumentation von Proben in Biobanken,
- internationale Kooperationen und
- die langfristige Gewährleistung des Datenschutzes.

Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass aufgrund der föderalen Strukturen in Deutschland die Krankenversorgung dezentralisiert ist. Im Interesse von Forschung und Patientenversorgung ist eine einheitliche und barrierefreie Krankenhausinformatik dringend erforderlich (s. Kap. 9.5.3), die einen überregionalen Informationsaustausch erlaubt. Das 2007 ins Leben gerufene internationale *Elixir*-Projekt ist seit 2013 als permanente durch ihre Mitgliedstaaten kofinanzierte Institution etabliert. Es versucht, die Voraussetzungen für eine nachhaltige Infrastruktur für Informationen aus Lebenswissenschaften und ihre Translation in Medizin, Umwelt, Industrie und Gesellschaft zu schaffen. Dies könnte ein wichtiger Schritt in Richtung der dringend notwendigen Vereinheitlichung klinischer Datenerhebungen sowohl in Hinblick auf die medizinische Forschung als auch die Patientenversorgung darstellen.

2.11 Fazit

Die mittels bioanalytischer Hochdurchsatzverfahren (Omics-Technologien) gewonnenen Erkenntnisse haben das Potenzial, Grundlage für ein tiefgreifendes systembiologisches Verständnis der menschlichen Physiologie und der meist sehr komplexen Krankheitszusammenhänge zu werden. Dadurch könnten u. a. Krankheitsursachen und -verläufe präziser beschrieben und klassifiziert werden. Dies eröffnet Aussichten auf spezifische Präventions-, Diagnostik- und Behandlungsverfahren mit hoher Wirksamkeit bei möglichst minimierten Nebenwirkungen.

Genomanalysen werden in der Diagnostik monogener erblicher Krankheiten und bestimmter Infektionskrankheiten eingesetzt. Genom- und Transkriptomanalysen spielen in der Tumorforschung und bei einigen Tumoren in der Diagnostik eine große Rolle. Es ist eine gewaltige wissenschaftliche Herausforderung, Befunde aus der Proteom-, Metabolom-, Mikrobiom- und Epigenomanalyse zu untersuchen und zu ermitteln, inwieweit sie zu dem Zusammenhang zwischen Genom und Krankheitsphänotyp beitragen. Eine Herausforderung für den Behandlungsprozess in der Individualisierten Medizin besteht darin, die Masse an Daten aus Analysen von Omics-, Bildgebung und anderen Technologien bioinformatisch auszuwerten. Dafür müssen die Daten validiert, standardisiert, interpretiert und in einer für den Arzt verständlichen Form in eine elektronische Patientenakte integriert werden.

3 Biomarker als Grundlage zur Entwicklung neuer Diagnostika und Therapien

Biomarker werden als Messgrößen zur Beschreibung normaler und pathologischer biologischer Prozesse definiert (Atkinson et al., 2001). Dazu gehören auch Reaktionen auf präventive, therapeutische und weitere gesundheitsrelevante Interventionen. In der Medizin bilden Biomarker die Grundlage für die Erarbeitung von Entscheidungsregeln, sogenannte Klassifikatoren, um Patienten in präventions- und therapierelevante Untergruppen einzuteilen, d. h. sie zu stratifizieren. Während Biomarker ursprünglich vorrangig auf makro- und mikroskopischer Ebene genutzt wurden, z. B. Blutdruck oder morphologische Eigenschaften von Geweben und Zellen, werden sie zunehmend auf molekularer Ebene erfasst.

Die großen wissenschaftlich-technologischen Fortschritte in den letzten 10 bis 15 Jahren v. a. bei den Omics-Technologien und Bildgebungsverfahren (s. Kap. 2.1 bis Kap. 2.8) haben es ermöglicht, zahlreiche neue Biomarkerkandidaten zu entdecken. Diese können strukturelle oder funktionelle, statische oder dynamische Parameter widerspiegeln. Eine zentrale Herausforderung mit Blick auf die Individualisierte Medizin besteht darin, die für die klinische Anwendung geeigneten und aussagekräftigen Biomarker bzw. Biomarkersets zu identifizieren.

3.1 Identifizierung von Biomarkern

Das Spektrum potenzieller Biomarker ist breit. Es umfasst z. B. klinische, morphologische, biochemische, genomische, proteomische, mikrobiomische, pharmakogenetische und metabolomische Parameter.

Einige Biomarker sind direkt mit einem Krankheitsprozess assoziiert, andere spiegeln beispielsweise die Wirkung einer Intervention auf den Verlauf einer Krankheit wider (sogenannte Surrogatbiomarker).

Die Identifizierung von Biomarkern geschieht im Wesentlichen durch zwei Ansätze:

- durch gezieltes hypothesenbasiertes Vorgehen auf der Grundlage bekannter pathophysiologischer Mechanismen oder
- mittels eines hypothesenfreien Ansatzes, wie z. B. in einem Durchmusterungsverfahren (Screening), in dem anhand einer großen Zahl von Messungen oder Proben von unterschiedlichen Patienten gemeinsame, mit der Krankheit korrelierte Marker entdeckt werden.

So wurde z. B. durch die Sequenzierung von 15 Krebszelllinien eine Veränderung des Proteins BRAF bei bis zu 66 Prozent der Melanom-Patienten identifiziert (Davies et al., 2002; Flaherty et al., 2010). Das veränderte Protein dient mittlerweile als therapeutisches Ziel für die Behandlung des Tumors mit einem spezifischen Inhibitor, der nur für jenen Personenkreis angewandt wird, bei dem die zugrunde liegende Mutation nachgewiesen ist (s. Kap. 6.2). Viele Krankheiten basieren allerdings auf Veränderungen in komplexen molekularen Netzwerken, die z. B. Gene, RNA-Moleküle und Proteine umfassen können (Schadt, 2009). Dies macht die Identifizierung der entsprechend großen krankheitsrelevanten Biomarkersets besonders anspruchsvoll. Biomarker werden gewöhnlich im Rahmen akademischer, krankheitsorien-

tiertes Forschungsprogramme oder industrieller Forschungsvorhaben identifiziert und in der Regel von spezialisierten Unternehmen weiterentwickelt. Häufig stellt sich erst einige Jahre nach ihrer Entdeckung heraus, welchen Stellenwert sie für die klinische Praxis haben.

Insbesondere die *Next-Generation-DNA*-Sequenzierung (s. Kap. 2.1) in Verbindung mit internationalen genomweiten Assoziationsstudien (s. GWAS, Kap. 2.1.3) ist für die Entwicklung von genomischen Biomarkern und daraus folgender diagnostischer Vorgehensweise von herausragender Bedeutung. Moderne Hybrid-Bildgebungsverfahren (s. Kap. 2.8), verbunden mit Radiopharmazie, vervollständigen pathophysiologische Informationen und ermöglichen die räumliche Zuordnung im Ganz- oder Teilkörperbereich. In Gewebeproben gelingt darüber hinaus die Lokalisation auf zellulärer und subzellulärer Ebene. Zunehmende Relevanz für die Biomarkerforschung erlangen zurzeit auch Nachweisverfahren auf RNA- und Proteinebene. Die sogenannte Multiplex-Strategie, die mittlerweile meist auf der Chip-Technologie (Microarray) mit paralleler Bestimmung zahlreicher genomischer oder biochemischer Parameter basiert, ermöglicht ein breites Screening potenzieller Biomarker (Valentin et al., 2011). So sind mittlerweile in über 150 000 Publikationen Tausende potenziell krankheitsassoziierte Biomarker beschrieben worden (Poste, 2011). Nur wenige davon wurden allerdings durch unabhängige Studien validiert (s. Kap. 3.4).

3.2 Variabilität und Verwendung von Biomarkern

Die vollständige oder teilweise Erfassung des Genotyps ist eine wichtige Basis für die Individualisierte Medizin. Über Populationsstudien werden statistische Korrelationen zwischen genetischen und phänotypischen, krankheitsbezogenen

Daten identifiziert (s. GWAS, Kap. 2.1.3), sodass man Genvarianten bzw. Mutationen zunehmend als Biomarker für die präzisere Klassifikation, Diagnose und Therapie von Erkrankungen heranziehen kann. Dabei werden häufig scheinbar einheitliche, in Wirklichkeit aber heterogene Krankheitsbilder aufgeschlüsselt, sodass eine verfeinerte molekulare Taxonomie von Erkrankungen erstellt werden kann. Dies führt zu molekular definierten Untergruppen (Subtypen) von bisher als einheitlich aufgefassten Krankheiten. Daraus abgeleitete individualisierte Diagnostika und Therapien sind in Kapitel 6 anhand konkreter Beispiele der klinischen Praxis illustriert.

Individuelle Krankheitsrisiken und -verläufe werden häufig durch Umwelteinflüsse und den jeweiligen Lebensstil, und damit durch eine hohe Anzahl von Variablen, beeinflusst. Im Vergleich zu genetischen Biomarkern ist die systematische Erfassung dynamischer Biomarker weitaus aufwendiger. Hier sind insbesondere metabolische Profile zu nennen (s. Kap. 2.5), die sowohl den Genotyp als auch den Phänotyp widerspiegeln können (Suhre & Gieger, 2012).

Biomarker können in Zukunft auch einen wichtigen Beitrag für die Planung und Gestaltung klinischer Studien zur Erprobung neuer Therapien leisten (s. Kap. 4.2 und Kap. 4.4). Da Auftreten und Ausprägung von Biomarkern dem klinischen Ansprechen eines Patienten auf eine Therapie zeitlich vorausgehen können, können sie als alternative Endpunkte klinischer Studien dienen und diese damit deutlich beschleunigen und vereinfachen (Atkinson et al., 2001). Diese sogenannten Surrogatbiomarker (auch Surrogatendpunkte) beziehen sich häufig auf den Effekt einer Intervention in molekulare Reaktionswege und können helfen, empirische Ergebnisse klinischer Studien zu erklären. Die Biomarker ermöglichen damit häufig ein Verständnis der Unterschiede

Tabelle 3. Biomarkerkategorien und deren Anwendungsbereiche.

<p>Biomarker für prädiktive Zwecke dienen der Bestimmung von Krankheitsrisiken bevor die Krankheit symptomatisch wird und eröffnen die Möglichkeit der Prävention (s. Kap. 5). Bekannte Beispiele sind Mutationen im <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i>-Gen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit (40–80 Prozent) maligne Brust- bzw. Eierstocktumoren zur Folge haben (s. Kap. 5.7.1).</p>
<p>Biomarker für diagnostische Zwecke ermöglichen eine möglichst frühzeitige Diagnose einer genau definierten Krankheit. Zu nennen ist hier der Nachweis der viralen RNA 4 Wochen nach akuter Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) zum Nachweis einer chronischen HCV-Infektion (s. Kap. 6.3).</p>
<p>Biomarker für prognostische Zwecke informieren über den zu erwartenden Verlauf einer bereits symptomatischen Erkrankung. Ein Beispiel ist die Konzentration des sogenannten <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> (HER2) als Indikator für einen besonders bösartigen Typ von Brustkrebs (s. Kap. 3.3). HER2 dient gleichzeitig zur Vorhersage der therapeutischen Antwort.</p>
<p>Biomarker zur Vorhersage der therapeutischen Antwort geben Informationen zur voraussichtlichen Wirksamkeit und/oder zu möglichen toxischen Nebenwirkungen einer Therapie (s. Kap. 6.1). Dazu gehören beispielsweise BRAF und HER2, die die Wirksamkeit der Medikamente Vemurafinib bzw. Herceptin® zur Behandlung von Tumorerkrankungen prätherapeutisch anzeigen (s. Kap. 6.2). Diese Marker werden oft, in Hinblick auf die Prädiktion von Erkrankungen etwas irreführend, als prädiktive (engl. <i>predictive</i>) Biomarker bezeichnet.</p>

in der klinischen Antwort, die durch z. T. unkontrollierbare Variablen beeinflusst wird (z. B. der individuelle Arzneimittel-metabolismus eines Patienten).

Je nach Einsatzgebiet werden Biomarker in teilweise überlappende Kategorien eingeteilt (s. Tabelle 3). Insbesondere die Identifizierung von Biomarkern, die Informationen über individuell variierende Wirksamkeiten oder genetisch bedingte toxische Nebenwirkungen einer therapeutischen Intervention voraussagen, wird mit der Hoffnung verbunden, in der Individualisierten Medizin zukünftig unangebrachte Behandlungen zu verhindern (Poste, 2011). Es ist ein Ziel, individualisierte Arzneimittel im Tandem mit einem vorgeschalteten bzw. begleitenden Biomarkertest (*companion diagnostics*) einzusetzen (McCormack et al., 2011; s. a. Kap. 6.1 und Kap. 9.6).

3.3 Voraussetzung für einen klinisch geeigneten Biomarker

Wie in Kapitel 3.2 dargestellt, werden Biomarker für prädiktive, diagnostische, prognostische und therapeutische Zwecke benutzt. Häufig erlauben die Ergebnisse

einer Biomarkermessung nur quantitative Aussagen (Scores) oder Indizes. Die strengen Kriterien, die Biomarker für ihre Tauglichkeit in der klinischen Praxis erfüllen müssen, werden bislang nur von wenigen Kandidaten erfüllt (s. Kap. 3.4). Dancey et al. (2010) geben einen anschaulichen Überblick über die Entwicklung und Nutzung von Biomarkern im Rahmen von klinischen Studien. Im einfachsten Fall hat ein Biomarker für prädiktive Zwecke nur eine binäre Ausprägung, d. h. der Patient kann entweder der Gruppe A oder der Gruppe B zugeordnet werden. Die dieser Klassifikation zugrunde liegende Messung muss eine hohe Spezifität, d. h. den Anteil der korrekt zugeordneten Befunde, und Sensitivität, d. h. deren analytische Nachweisgrenze, aufweisen sowie labortechnisch praktikabel und gut reproduzierbar sein.

Entscheidend für die Eignung eines Biomarkers ist sein positiv prädiktiver Wert (*positive predictive value*, PPV). Der PPV sagt aus, bei welchem prozentualen Anteil unter den Personen mit einem positiven Testergebnis das gesuchte Merkmal bzw. die gesuchte Krankheit tatsächlich vorhanden ist. Als Beispiel kann das Mammographie-Screening auf Brustkrebs dienen. Wenn die Biomarker-

ausprägung (z. B. MRT-Befund) aufgrund der gewählten Kriterien einen gewissen Schwellenwert überschreitet, muss zur Absicherung des Befundes eine Biopsie der Brust durchgeführt werden. Das gewonnene Gewebe wird dann feingeweblich darauf untersucht, ob tatsächlich Brustkrebs vorliegt. Ein niedriger PPV hat zur Folge, dass viele für die Patientinnen beschwerliche Biopsien durchgeführt werden müssen.

Ein anderes Beispiel ist die Amplifikation (Vervielfältigung) des Gens *HER2* in Zellen eines besonders bösartig verlaufenden Brustkrebstyps (betrifft ca. 25 Prozent dieser Tumoren). Die genetische Veränderung führt zur Überproduktion und Dimerisierung des HER2-Rezeptors, der die inadäquat kontrollierte Vermehrung der Tumorzellen unterstützt. Die erhöhte „Gendosis“ kann mithilfe einer sogenannten Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) diagnostiziert und die Überproduktion des Rezeptors HER2 immunhistochemisch nachgewiesen werden. Das Medikament Herceptin® vermag die Aktivität des HER2-Rezeptors zu blockieren, wodurch die betroffene Zelle zugrunde geht. HER2 dient gleichermaßen als Biomarker und Ziel einer molekularen Therapie (s. Kap. 6.2) und hat sich als geeigneter Biomarker mit hohem PPV erwiesen.

Für einen neu entwickelten Biomarker muss gezeigt werden, dass er einen Mehrwert gegenüber bisher eingesetzten Klassifikatoren bietet. Dies erfordert Studien, in denen die Leistungsfähigkeit der jeweiligen Klassifikatoren verglichen wird. Dies ist häufig nicht einfach, weil es z. B. unterschiedliche Bestimmungsmethoden der jeweiligen molekularen Zielstrukturen gibt oder weil Details der Probenaufbereitung und der Auswertungsverfahren variieren können. Deshalb sind eine strikte Standardisierung der Terminologien und Verfahren sowie die frühzeitige Einbindung der Versorgungsforschung geboten.

3.4 Validierung, Qualifizierung und Zulassung von Biomarkern

Ein unbedachter Einsatz insbesondere von nicht validierten genomischen Biomarkern kann zu überschätzten Risiken (Überdiagnosen) und dadurch zur Übertherapie führen (Harris, 2011). Der Prozess der Validierung soll aus einem „aussichtsreichen“, Biomarkerkandidaten einen „zuverlässigen“ Biomarker machen und dessen Spezifität (Anteil der korrekt zugeordneten Befunde), Sensitivität (analytische Nachweisgrenze), klinischen und ökonomischen Nutzen genau definieren und dokumentieren.

Bislang konnte nur ein kleiner Teil – 2011 waren es ca. 100 – der vielen Tausend Biomarkerkandidaten, für die in der Literatur eine Krankheitsassoziation postuliert wurde, validiert werden (Poste, 2011). Dies liegt unter anderem daran, dass viele Biomarkerkandidaten zunächst bei der Forschung an im Labor kultivierten Zelllinien entdeckt wurden und noch nicht überprüft wurde, ob sich die Resultate auch auf entsprechende Zellen im menschlichen Körper übertragen lassen (Poste, 2011). Den akademischen Forschungslaboratorien fehlen in der Regel die logistischen und finanziellen Ressourcen sowie die interdisziplinäre Expertise, um eine robuste Korrelation zwischen Biomarker und Erkrankung bzw. dem Ansprechen auf Therapien herzustellen. Die Validierung findet daher heute in der Regel nur im Rahmen großer klinischer Studien in definierten Programmen pharmazeutischer Unternehmen oder großer Forschungskonsortien statt. In vielen unausgereiften Biomarkerstudien wurden zudem deutlich zu wenige Proben untersucht, um Zusammenhänge von teils multiplen Biomarkersets mit pathophysiologischen Veränderungen statistisch valide bestätigen zu können (Ransohoff & Gourlay, 2010).

Auch Entnahme und Lagerung der Proben haben häufig einen entschei-

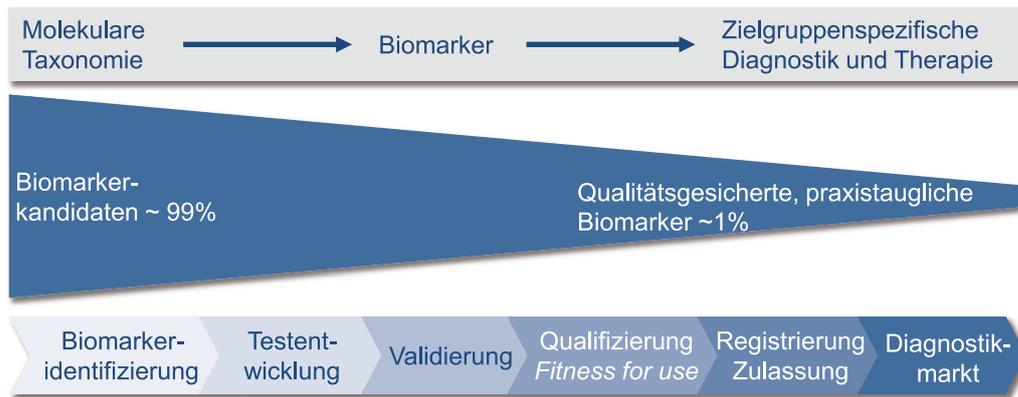


Abbildung 1. Vom Biomarker-Screening bis zur Zulassung. Biomarkerkandidaten durchlaufen, vergleichbar mit der Entwicklung neuer Medikamente, einen aufwendigen Validierungs- und Qualifizierungsprozess, bei dem sich die wenigsten schließlich als taugliche Biomarker für die klinische Praxis erweisen.

denden Einfluss auf die Ausprägung von Biomarkern und zahlreiche Forschungslaboratorien haben noch unzureichenden Zugriff auf qualitätsgesicherte homogene und umfassend dokumentierte Proben (Poste, 2011). Vereinheitlichte (inter)national vernetzte Biobanken (s. Kap. 2.9) könnten diesem Problem entgegenwirken und damit die Qualität der statistischen Aussage zukünftiger Biomarkerstudien deutlich steigern. Weiterhin sollte die Förderung von Biomarkerforschungsprojekten zukünftig eher auf große interdisziplinäre Forschungsnetzwerke ausgerichtet werden, die neben Naturwissenschaftlern und Klinikern auch Bioinformatiker, Ingenieure, Industriepartner und Vertreter aus dem Gesundheitswesen vereinen. Internationale Netzwerke nach dem Vorbild der Initiative *The Cancer Genome Atlas* könnten anhand von noch zu schaffenden, international gültigen Richtlinien die Erforschung klinisch brauchbarer Biomarker deutlich vorantreiben.

Beim Qualifizierungsprozess findet die endgültige Beurteilung von Biomarkern aus der Sicht der Zulassungsbehörden statt. Dabei werden in einem klar definierten Kontext die Ergebnisse der Validierung und auch die Gebrauchstauglichkeit (*fitness for use*) des Biomarkers überprüft. Validierung und Qualifizierung von Surrogatbiomarkern sind auch wichtige Grundvoraussetzungen für die Ent-

wicklung und Zulassung neuartiger Medikamente. Sowohl die Diagnostik- als auch die Pharmaindustrie sind dabei auf die enge Kooperation mit den akademischen Einrichtungen und Konsortien angewiesen, wenn diese den Zugang zu großen Biobanken haben. Die Entwicklung von Biomarkern von der Entdeckung bis zur Qualifizierung (s. Abbildung 1) durchläuft vergleichbare Etappen wie Arzneimittel, bevor sie durch Genehmigungsbehörden registriert und zugelassen werden.

3.5 Fazit

Biomarker bilden als biologische Messgrößen eine zentrale Grundlage für die Stratifizierung heterogener Krankheitsbilder in molekulartaxonomische Subtypen. Biomarker werden damit für die Entwicklung neuartiger Präventions-, Diagnostik- und Therapiestrategien in der Individualisierten Medizin von entscheidender Bedeutung sein. Die Identifizierung der häufig sehr großen krankheitsrelevanten Biomarkersets stellt jedoch eine nicht zu unterschätzende Herausforderung dar.

Von den Tausenden von Biomarkerkandidaten, für die in der Literatur eine Krankheitsassoziation postuliert worden ist, konnte bislang nur ein Bruchteil für die klinische Praxis validiert werden. Ein Grund dafür ist, dass insbesondere den

akademischen Forschungseinrichtungen in der Regel die für die Validierung notwendigen logistischen und finanziellen Ressourcen fehlen. Zudem ist der Zugriff vieler Forschungslaboratorien auf eine hohe Anzahl homogener qualitätsgesicherter Proben noch nicht gewährleistet. Diesem Problem würden nach standardisierten Protokollen angelegte, (inter)national vernetzte Biobanken entgegenwirken, die auch einer nachhaltigen Finanzierung bedürfen. Weiterhin sollte die Förderung von Biomarker-Forschungsprojekten zukünftig eher auf große interdisziplinäre Forschungsnetzwerke ausgerichtet werden, die neben Naturwissenschaftlern und Klinikern auch Bioinformatiker, Ingenieure, Industriepartner und Vertreter aus dem Gesundheitswesen vereinen.

4 Klinische Studien zur Entwicklung individualisierter Diagnostika und Therapeutika

Im Rahmen der Individualisierten Medizin werden Patienten stärker als bisher durch Anwendung moderner Diagnostik in therapierelevante Untergruppen unterteilt (Stratifizierung). Das Ziel ist, die resultierenden Patientengruppen hinsichtlich ihres Ansprechens auf eine Therapie genau zu charakterisieren, um die Wirksamkeit zu verbessern und Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Zuordnung zu den Subgruppen erfolgt dabei mittels einer allgemeinen modellbasierten Entscheidungsregel (Klassifikator), die anhand der Daten eine klinische Vorgehensweise für einen Patienten vorschlägt.

Mit Blick auf die medizinische Versorgung muss das Konzept der Stratifizierung möglichst einfach, kostengünstig und praktikabel sein. Bei der Konstruktion von Entscheidungsregeln für die Untergruppenbildung ist es eine besondere Herausforderung, nebensächliche Parameter zu ignorieren, da sie den Klassifikator unnötig verkomplizieren. Grundsätzlich resultiert aus einer immer genauer definierten Patientenklassifizierung eine größere Anzahl kleinerer Patientenpopulationen. Damit steigt einerseits die logistische Anforderung (z. B. Verfügbarkeit von Referenzlaboratorien, geringe Patientenzahlen/Probanden pro Studienzentrum, Biobanklogistik, Ethikvoten) an klinische Studien deutlich an, andererseits können die Probanden- bzw. Patientenzahlen (Fallzahl) zum Nachweis eines Effekts durch eine hohe Homogenität der Gruppe sinken. Problematisch ist dabei allerdings, dass sehr seltene Nebenwirkungen nicht erfasst werden, sodass eine verstärkte Kontrolle der Therapien nach ihrer Zulassung erforderlich wird.

4.1 Ablauf und Nutzen klinischer Studien zur Bewertung neuer Therapien: konventionelles Vorgehen

Es kann ein Jahrzehnt oder länger dauern, um ein neues therapeutisches Verfahren, z. B. einen neuen Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination, von der Entdeckung in die klinische Praxis zu überführen. Arzneimittelkandidaten müssen in gesetzlich vorgeschriebenen präklinischen und klinischen Studien auf ihre Unbedenklichkeit, Qualität und Wirksamkeit getestet werden, bevor die Behörden eine Zulassung erteilen können.

Das Ziel präklinischer Studien ist eine Risikoabschätzung der möglichen Reaktionen von Menschen auf medizinische Interventionen. Dies geschieht auf der Grundlage von Tierversuchsdaten. Ergeben sich vertretbare Risiken, können die zuständigen Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen klinische Studien genehmigen, in denen die neue Therapie an freiwilligen Probanden und Patienten getestet wird. Die durch Richt- und Leitlinien vorgeschriebene Prüfung in klinischen Studien ist in mehrere Phasen untergliedert (s. Abbildung 2). Beim konventionellen Vorgehen werden ab der Phase III mehrere Tausend Patienten in mindestens zwei Patientengruppen miteinander verglichen, von denen die Experimentalgruppe (Verumgruppe) die neue, experimentelle Therapie, die Kontrollgruppe hingegen eine Standardbehandlung erhält. Um Selektionseffekte zu vermeiden, werden die Patienten den Gruppen zufällig zugeordnet (randomisiert). In vielen Fällen ist es auch erforderlich, die Zuordnung der

Gruppen (Therapiearme) für Patienten und prüfenden Arzt zu verblinden, sodass den Beteiligten nicht bekannt ist, welcher Therapiegruppe der jeweilige Patient angehört (Doppelblindstudie). Das kann z.B. dadurch erfolgen, dass beide Therapiearme die gleiche Standardtherapie als Grundlage nutzen, in der Experimentalgruppe jedoch das zu prüfende Arzneimittel und in der Kontrollgruppe an seiner Stelle ein Placebo verabreicht wird. Der logistische und finanzielle Aufwand für klinische Studien ist sehr groß und oft erfüllen sich die Erwartungen nicht. Während nur etwa 10 Prozent aller Projekte in klinischen Studien aufgrund unerwarteter Nebenwirkungen vorzeitig beendet werden, scheitern die meisten potenziellen Arzneimittel letztlich an mangelnder nachweisbarer Wirksamkeit (Arrowsmith, 2011; Kubinyi, 2003). Eine gezielte Patienten- bzw. Probandenauswahl im Hinblick auf das Vorhandensein molekularer Zielstruk-

turen und damit voraussichtlich einhergehende Wirksamkeitsergebnisse ermöglichen es, Dauer, Aufwand und ökonomische Risiken klinischer Studien in Zukunft in der Summe deutlich zu reduzieren.

4.2 Phase-III-Studien mit binären Biomarkerklassifikatoren

Beweisende prospektive randomisierte Therapiestudien der Phase III sind eine zentrale Voraussetzung für die Evaluation und Zulassung neuer therapeutischer Verfahren in der Krankenversorgung. Dies gilt gleichermaßen für Arzneimittel, Zelltherapeutika, Medizinprodukte und algorithmische Therapieentscheidungsverfahren. Je nach vorläufiger Datenlage zur Wirksamkeit der neuen Therapie lassen sich drei Designs für Phase-III-Studien mit binären Biomarkern (s. Kap. 3.3) unterscheiden (Freidlin & Korn, 2010):

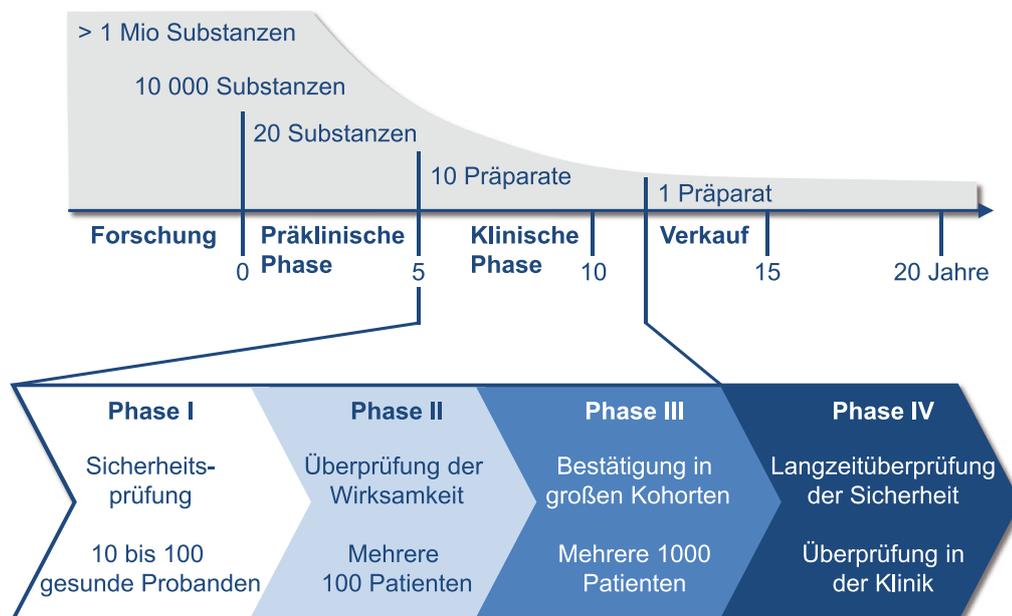


Abbildung 2. Ablauf, Umfang und Zielsetzung klinischer Studien. Phase I: Hier werden Sicherheit und Dosierung neuer Medikamente bestimmt und z. B. unerwartete Nebenwirkungen entdeckt. Phase II: Hier werden die Wirksamkeit des Medikaments und Häufigkeit von Nebenwirkungen evaluiert. Viele Projekte scheitern in dieser Phase. Phase III: Aufgrund der größeren Patientenzahl und der längerer Verfolgung werden weitere Langzeitnebenwirkungen entdeckt und die Wirksamkeit statistisch exakter übergeprüft. Phase IV: Nach Einführung auf dem Medikamentenmarkt können bisher nicht getestete Patientengruppen weitere Nebenwirkungen zeigen. Die gezielte Patienten- bzw. Probandenauswahl in der Individualisierten Medizin und damit einhergehende Wirksamkeitsergebnisse können Aufwand und Dauer klinischer Studien in Zukunft deutlich zu reduzieren.

1. Biomarkerstratifiziertes Studien-design: Um den differenziellen Effekt einer definierten molekularen Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung eines Biomarkers zu ermitteln, werden nach dessen Bestimmung (positiv oder negativ) alle Patienten zwischen der experimentellen Therapie oder der Kontrolltherapie randomisiert. Dieses Design liefert theoretisch die komplette Information über den differenziellen Effekt einer zielgerichteten molekularen Therapie an Patienten mit oder ohne entsprechende molekulare Zielstruktur. Allerdings ist diese Vorgehensweise in manchen Fällen aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen nicht möglich, z. B. wenn das Therapeutikum mangels Zielmolekül nicht wirken kann oder bei einer invasiven Prozedur ein Scheineingriff bei der Kontrollgruppe nötig wäre.

2. Biomarkerangereichertes Studien-design (Enrichment-Design): Gibt es bereits überzeugende Nachweise, dass eine Therapie nur bei positiver Ausprägung eines Biomarkers wirkt, werden ausschließlich Patienten mit positiver Ausprägung des Biomarkers zwischen den Therapiearmen randomisiert. Patienten mit negativer Ausprägung erhalten ebenfalls die Kontrolltherapie. Diese Vorgehensweise bestimmt ausschließlich den Therapieeffekt bei positiver Ausprägung des Biomarkers (Novotna et al., 2011; Temple, 2010), d. h. positive Effekte bei biomarkernegativen Patienten werden nicht erfasst.

3. Biomarker-Strategie-Design: Dieses Design wird benutzt, um komplexe, variantenreiche Therapiestrategien in Abhängigkeit von Biomarkern mit fest umrissenen Standardtherapien zu vergleichen. Man kann beispielsweise mittels eines definierten Entscheidungsalgorithmus individualisierte Therapiezusammenstellungen, z. B. unterschiedliche Medikamentendosierungen oder -kombinationen, durchführen. Dabei werden die Patienten in eine biomarkerabhängige Experimen-

talgruppe (individualisierte Therapiestrategie) und eine biomarkerunabhängige Kontrollgruppe (nicht individualisierte Therapiestrategie) randomisiert. Dieses Studiendesign kann komplexe individualisierte Behandlungsstrategien als Ganzes beurteilen, aber kaum die einzelnen Therapieanteile einer individualisierten Strategie.

4.3 Kombinierte Phase-II/III-Studiendesigns

Phase-III-Studien sind in der Regel sehr aufwendig, zeitraubend und kosten häufig mehr als 50 Millionen Euro pro Studie. Zudem haben Studien der Phase III relativ hohe Raten negativer Ergebnisse (Adjei et al., 2009) und sind daher mit erheblichen wirtschaftlichen Risiken für die Unternehmen verbunden. Es gibt deshalb Bestrebungen, die vorgelagerten Phase-II-Studien zu modifizieren, um wenig aussichtsreiche Optionen frühzeitig aufzugeben und andererseits günstige Ergebnisse umgehend in Phase-III-Studien einfließen zu lassen. In der internationalen Diskussion zeichnet sich zu diesem Vorgehen ein Konsens ab (Freidlin & Korn, 2010; Freidlin et al., 2012; Seymour et al., 2010). Demnach sollte bereits in der Phase II grundsätzlich ein randomisiertes Design mit Experimental- und Kontrollgruppe verwendet werden. Um den explorativen Charakter dieser Studien (d. h. Selektion von guten Kandidaten) zu wahren, sollten die Anforderungen an aufzudeckende Unterschiede sowie an die statistischen Merkmale (Irrtumsniveau, Power) so gestaltet werden, dass realisierbare Patientenzahlen zur Ermittlung der Wirksamkeit führen. Das gilt insbesondere für seltene Erkrankungen, z. B. Tumoren bei Kindern, seltene Lymphome etc. Die primären Endpunkte dieser Studien sollten aber dennoch aussagekräftig gewählt werden. So sollten nicht nur Erfolgsraten zu einem bestimmten Zeitpunkt ermittelt werden, sondern auch die frühen Zeitverläufe bis zu

einem definierten Therapieversagen (z. B. Fortschreiten oder Wiederauftreten der Krankheit). Bei allen Patienten in diesen Studien sollten relevante Biomarker bestimmt und biologische Proben für etwaige Nachbestimmungen bevorratet werden.

Zurzeit werden auch kombinierte Phase-II/III-Designs erforscht, bei denen unter bestimmten Bedingungen ein kontrollierter Übergang zwischen den Phasen II und III möglich wird. Eine Grundidee ist, die in der Phase II gewonnenen Daten zeit- und kostensparend in den Phase-III-Studien mit zu verwerten. Mittels der schon beobachteten Wirksamkeiten, z. B. bei unterschiedlichen Medikamentendosierungen, in der Phase II/III kann im Rahmen sogenannter adaptiver Designs die Fallzahlplanung der Phase III angepasst werden. Weitergehende Überlegungen führen zu dem Schluss, dass die Quote der zufälligen, bisher fest vorgegebenen Patientenaufteilung (z. B. 1:1) in Abhängigkeit vom Studienverlauf dynamisch geändert werden kann. Simulationsstudien haben gezeigt, dass man z. B. bei Krankheiten mit ungünstiger Prognose eine Phase-III-Studie nach dem sogenannten bayesianisch-adaptiven Randomisierungsverfahren, bei dem die Vorerfahrung eine wesentliche Rolle spielt, erheblich früher beenden kann (Trippa et al., 2012). Ferner wird es zukünftig Standard sein, in Phase-III-Studien, die auf Biomarkern basieren, Zwischenauswertungen einzurichten, bei denen es auch zum vorzeitigen Studienabbruch wegen nicht zu erkennenden Nutzens kommen kann. In vielen Studien war dies bisher nicht vorgesehen, sodass diese planmäßig bis zum Ende durchgeführt werden mussten.

Viele der neuen Studiendesigns sind noch nicht ausreichend praktisch erprobt worden, da die Konzepte häufig auf wissenschaftliche Vorbehalte (z. B. im Gutachterprozess), auf regulatorische Zulassungsbarrieren und an Grenzen der Planbarkeit von Budgetbereitstellungen

stoßen. Neue Designs, wie eine Studie zur Brustkrebstherapie (Barker et al., 2009), werden gerade am US-amerikanischen *National Cancer Institute* erprobt.

4.4 Besondere Studiendesigns

Mitunter tritt der Fall auf, dass für eine durch einen molekularen Biomarker definierte Patientengruppe gleich mehrere therapeutische Interventionsoptionen in Betracht kommen. Es kann sich dabei um verschiedene Arzneimittel oder auch lediglich um Dosierungsunterschiede handeln. Um aus mehreren experimentellen Therapieoptionen für einen Vergleich in der Phase III die geeignetste auszuwählen, wurden Selektionsdesigns für Phase-II-Studien vorgeschlagen (Sargent & Goldberg, 2001; Simon et al., 1985; Thall et al., 1989). Dabei werden mehrere konkurrierende experimentelle Therapien gegen die Kontrolltherapie randomisiert. Nach einer ersten Zwischenanalyse werden alle Therapien, die unter einer Mindest Erfolgsrate liegen, eliminiert. Mit den verbleibenden Therapien wird die Studie fortgeführt. Ein zweiter Selektionsschritt wird mit den verbleibenden Therapien mit gesteigertem Erfolgsanspruch wiederholt, und nur Therapien, die diese Auswahlprozedur überstehen, werden in Phase-III-Studien überführt. In der Praxis ist das Design teilweise schwierig zu realisieren, z. B. wenn innovative Therapeutika verschiedener Unternehmen verglichen werden sollen.

Ein weiteres Problem tritt bei zielgerichteten Therapien im Bereich der Onkologie auf, da in der Regel selbst bei sehr ähnlichen Tumorarten zahlreiche Mutationen in individuell unterschiedlichen Kombinationen vorliegen können. Für manche Tumorentitäten sind schon jetzt mehr als 10 molekulare Untergruppen identifiziert (z. B. für Lungentumoren). Für jede dieser Untergruppen ist eine andere molekulare Zielstruktur ein potenzieller therapeutischer Angriffspunkt.

Von diesen können gleichzeitig mehrere vorliegen (z. B. Mehrfachmutation). Im Prinzip müssten dafür Kombinationstherapien gegen mehrere Zielstrukturen zusammengestellt werden. Dabei besteht das Interesse, den Effekt jeder einzelnen Therapiemodalität bzgl. jeder einzelnen Zieltherapie getrennt zu bewerten. Für diesen komplexen Fall haben Vach & de-Pont Christensen (2006) ein konzeptionell bestechendes „Multimarker-Multitarget“-Studiendesign vorgeschlagen, das eine optimale Informationsausbeute liefern soll, aber bisher noch nicht in der Praxis Fuß gefasst hat.

In immer größerem Maße wird bei biomarkerbasierter Diagnose auch mehr oder minder komplexe Software zur Interpretation der Biomarkerdaten verwendet. Solche Software kann auf der Anwendung von manuell erstellten Expertenregeln oder auf mathematisch-statistischer Datenanalyse beruhen (s. a. Kap. 6.3). Die Validierung dieser Software muss in geeigneter Weise in das Studiendesign einbezogen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Software einem kontinuierlichen Entwicklungsprozess unterworfen ist und nicht als statisch angesehen werden kann. Daher sollten verkürzte Validierungsszenarien für Software-Updates ermöglicht werden. Auf diesen Aspekt erscheinen klinische Studien generell und Zertifizierungsprozesse im Besonderen zurzeit nicht adäquat vorbereitet.

Das Geschäftsmodell zielgerichteter Therapien hat in der Pharmaindustrie bereits eine hohe Anzahl von Studien zur Erlangung von Zulassungen für neue Arzneimittel ausgelöst. Diese werden zunächst für spezifische Anwendungen angestrebt (z. B. für molekulare Zielstrukturen einer definierten Tumorart oder von Krankheitserregern). Es ist absehbar, dass nach der Zulassung dieser Substanzen besonders im akademischen Umfeld neue potenzielle Einsatzgebiete identifiziert werden. Diese könnten z. B. eine

Anwendungserweiterung durch Einsatz in Kombinationstherapien oder bei anderen Erkrankungen mit gleicher molekularer Zielstruktur darstellen. Auch die großen Fortschritte im Bereich der Systembiologie machen die zukünftige Beteiligung systembiologischer Modelle für die Anpassung klinischer Studien denkbar (Hunter et al., 2010). Die steigende Zahl älterer, multimorbider Patienten führt insbesondere in der Altersmedizin zu einem erhöhten Forschungsbedarf, um zukünftig auch den Wechselwirkungen mehrerer, häufig chronischer Erkrankungen in Studiendesigns besser Rechnung zu tragen.⁹

4.5 Bewertung neuer biomarkerbasierter Endpunkte

Im Zusammenhang mit Biomarkerstudien wird oft argumentiert, dass zeitlich spät liegende Endpunkte (z. B. klinische Progression nach Therapieende, Überlebensdauer) den Erkenntnisprozess verzögern. Daher möchte man zunehmend zu früheren begleitenden Endpunkten (Surrogatbiomarker, s. Kap. 3.2), z. B. frühe PET/CT-Bildgebung (s. Kap. 2.8) wechseln, um schneller Informationen über das therapeutische Potenzial zu erhalten. Im Bereich der Onkologie besteht dabei allerdings die Gefahr, Erfolge zu optimistisch zu bewerten, da dem frühen Ansprechen eines sensitiven Tumorklons oft ein späterer Rückfall aufgrund einer resistenten bzw. resistent gewordenen Zellpopulation folgt.

Auf der anderen Seite erfordert die Analyse neuer Therapien bei onkologischen Erkrankungen mit durchschnittlich langer Überlebenszeit teilweise auch sehr lange Nachbeobachtungszeiten. So könnte sich theoretisch erst viele Jahre nach Markteinführung eines neuen Verfahrens eine Verlängerung der Überlebensdauer

⁹ In diesem Zusammenhang erarbeitet die Arbeitsgruppe „Evidenzbasierung der Medizin bei alten Menschen“ unter Federführung der Leopoldina eine Stellungnahme.

mittels Studien nachweisen lassen. Dies kann sich jedoch als problematisch erweisen, da es schwierig ist, eine ausreichende Anzahl von Patienten in randomisierten klinischen Prüfungen über solch lange Zeiträume zu halten. Vor diesem Hintergrund sind Endpunkte, die sich ausschließlich auf einen einzigen Zeitpunkt beziehen für Phase-II- und Phase-III-Studien oft problematisch. Möchte man dennoch daran festhalten, muss deren Aussagekraft im Rahmen von eigens konzipierten Endpunktstudien bewertet werden, die prüfen, ob frühe Erfolge zu verlässlichen Vorhersagen von Erfolgen zu späten Endpunkten führen.

einbeziehen, standardisierte Biobanken anlegen und erfahrene Studienkoordinationszentren beteiligen. Diese Zentren sollten in Zukunft neben der Biometrie auch Kompetenzen im Bereich der Molekularbiologie und Bioinformatik einwerben. International sollte es einen schnellen Austausch über den Stand von Phase-II- und Phase-III-Studien geben, wobei die Standardisierungen von Studienkriterien und Terminologien sowie die Veröffentlichung der kompletten Studiendaten, einschließlich negativer Ergebnisse, notwendig sind.

4.6 Fazit

Auch in der Individualisierten Medizin müssen alle diagnostischen und therapeutischen Optionen in systematisch geplanten prospektiven Studien überprüft und validiert werden. Es ist zu erwarten, dass der Bedarf an klinischen Studien wächst, weil zunehmend bislang als klinisch einheitlich wahrgenommene Erkrankungen in molekular definierte Untergruppen aufgegliedert werden. Für jede Untergruppe müssen eigene Studien aufgelegt werden, die auch den Nutzen im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien unter Beweis stellen. Dies erhöht zunächst den Aufwand, andererseits kann die erforderliche Anzahl der Patienten pro Studie zurückgehen, weil die Wirksamkeitsgewinne in diesen, z. B. mittels Biomarkerbestimmung definierten Gruppen größer ausfallen dürften.

Die Individualisierte Medizin verlangt innovative Konzepte für Studiendesigns und Studienlogistik, den Informationsaustausch und im Bereich der interdisziplinären akademisch-industriellen Kooperation. Wesentlich für erfolgreiche Studien sind professionelle Studiengruppen, die Studien zügig planen, Referenzlaboratorien für Biomarker

5 Prädiktive genetische Diagnostik und ihre Konsequenzen

Die genetische Diagnostik spielt bereits heute eine Rolle für praktizierte Ansätze der Individualisierten Medizin. Die Variabilität des konstitutionellen, d. h. des erbten Genoms eines Menschen, ist Folge der genetischen Variabilität der Keimzellen seiner Eltern. Sie findet sich in allen Körperzellen wieder und kann phänotypische Vorhersagen möglich machen. Dies gilt dann, wenn bestimmte Mutationen (Allele) unterschiedliche funktionelle Auswirkungen haben und diese sich phänotypisch niederschlagen. Man spricht von Prädiktion, wenn durch die genetische Untersuchung bei einer gesunden Person mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ein Phänotyp vorhergesagt werden kann, der sich zum Zeitpunkt der genetischen Untersuchung noch nicht manifestiert hat. Von den auf konstitutioneller genetischer Variabilität basierenden prädiktiven Aussagen sind funktionelle Auswirkungen von Mutationen in Körperzellen abzugrenzen. Diese somatischen Mutationen finden sich also nur in einem Teil der Körperzellen und charakterisieren einen sogenannten Zellklon.

5.1 Diagnostik monogen erblicher Krankheiten beim Indexfall

Monogen erbliche Krankheiten beruhen meist auf Mutationen, die mit hoher Penetranz (Manifestationswahrscheinlichkeit eines Genotyps) zu einem Phänotyp führen, der sich qualitativ vom Durchschnitt abhebt. Die Gesamtzahl dieser überwiegend sehr seltenen Krankheiten ist nur größenordnungsmäßig bekannt. Im Online-Katalog des Weizmann-Instituts sind über 6000 verschiedene mono-

gen erbliche Krankheiten verzeichnet, die auf Mutationen in einem bestimmten Gen beruhen.¹⁰ Etwa jede 200. Person soll im Laufe des Lebens eine monogen erbliche Krankheit entwickeln. Demgegenüber zitiert die WHO eine Schätzung von sogar 10 000 monogen erblichen Krankheiten und gibt an, dass zum Zeitpunkt der Geburt etwa 1 Prozent der Kinder von einer solchen Krankheit betroffen ist.¹¹ Zu den Gründen für die unterschiedlichen Angaben über die Gesamtzahl monogen erblicher Krankheiten zählen z. B. die Zuverlässigkeit der klinischen Diagnose, Neumutationen, späte Manifestation, unklare oder fehlende Familiarität, herabgesetzte Penetranz, unterschiedliche Häufigkeiten in verschiedenen ethnischen Gruppen, fließender Übergang zwischen normaler Variabilität und Krankheit. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint eine konservative Schätzung von weltweit ungefähr 8000 verschiedenen monogen erblichen Krankheiten der Wirklichkeit am nächsten zu kommen. Bisher können noch nicht alle auf eine Mutation in einem bekannten Gen zurückgeführt werden.

In Abhängigkeit von der Funktion des beeinträchtigten Genprodukts oder auch der Art der Mutation manifestieren sich monogen erbliche Krankheiten bereits bei Geburt oder im Verlauf des weiteren Lebens. Als Indexfall bezeichnet man die Person, die in einer Familie aufgrund ihrer Krankheit als erste erfasst worden ist. Wenn Verwandte des Indexfalles die

¹⁰ Vgl. www.genecards.org/cgi-bin/listdiseasecards.pl?type=full (letzter Zugriff: 16.09.2014).

¹¹ Vgl. Angaben der WHO: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/> (letzter Zugriff: 16.09.2014).

gleiche oder ähnliche Symptomatik aufweisen, werden sie als Sekundärfälle bezeichnet. Die Unterscheidung zwischen Index- und Sekundärfall ist wichtig, weil die Symptomatik bei ersterem meist ausgeprägter ist als bei letzterem. Bei eindeutiger Symptomatik kann die Mutationssuche bei einem Patienten zielstrebig auf das betreffende Gen gerichtet werden kann (z.B. Muskeldystrophie Typ Duchenne oder Chorea Huntington). Bei variabler Symptomatik dient die Mutationssuche der Bestätigung oder Verwerfung der klinischen Hypothese (z.B. Zystische Fibrose). Mitunter entwickelt sich die klinische Symptomatik erst über einen längeren Zeitraum, sodass es bei jungen Patienten schwierig sein kann, die Diagnose zu stellen. Dies gilt besonders, wenn der Familienbefund unauffällig und die Krankheit erst Folge einer Neumutation ist (z.B. Myotone Dystrophie).

Ein großes diagnostisches Problem ist die genetische Heterogenität bei vielen monogen erblichen Krankheiten. Dabei kann der klinische Phänotyp durch Mutation in einem von vielen Genen zustande kommen (z.B. mehr als 40 Genorte bei Retinopathia pigmentosa). Bei einer solchen Krankheit werden momentan alle in Betracht kommenden Gene durch sogenannte Gen-Panels sequenziert und auf Mutationen hin untersucht, wobei auch gleichzeitig der individuelle Subtyp der Erkrankung festgestellt werden kann. In der Zukunft dürfte die vollständige Sequenzierung des Genoms bzw. des Exoms (s. Kap. 5.5) die bevorzugte Methode werden.

5.2 Prädiktive genetische Diagnostik

Wenn bei einem Indexfall eine monogen erbliche Krankheit nachgewiesen worden ist, können gesunde Verwandte, die als potenzielle Mutationsträger in Betracht kommen, prädiktiv auf die ursächliche Mutation bzw. den ursächlichen Genotyp hin untersucht werden. Aufgrund der

rasanten Entwicklungen bei der Hochdurchsatzsequenzierung (s. Kap. 2.1) wird es in naher Zukunft im Rahmen der individualisierten Medizin auch möglich sein, Personen prädiktiv auf pathogene Mutationen hin zu untersuchen, ohne dass der Genotyp eines familiären Indexfalls bekannt ist, etwa weil dieser verstorben ist. Dies wird vor allem bei einem auffälligen Familienbefund in Betracht kommen, der einen Verwandten auf sein erhöhtes Risiko hinweist und die Aufmerksamkeit auf eine Gruppe von Genen lenkt.

Es macht allerdings einen großen Unterschied, ob eine prädiktive genetische Diagnostik im Hinblick auf eine behandelbare bzw. verhinderbare oder auf eine nicht behandelbare Krankheit durchgeführt werden soll (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2010). Zu den behandelbaren monogen erblichen Krankheiten gehören z.B. die erblichen Tumorsyndrome (s. Kap. 5.7), erbliche Herzrhythmusstörungen, die monogene Form der Hypercholesterinämie und eine Reihe von Gerinnungsstörungen. Den prädiktiv diagnostizierten Personen sollte in diesen Fällen empfohlen werden, sich einer bestimmten Therapie oder Überwachungsstrategie zu unterziehen (s. Kap. 5.7). Die prädiktive Diagnose einer derzeit noch unheilbaren Krankheit, z.B. Chorea Huntington, ist mit einer ausweglosen Situation verbunden. Der Nutzen der Diagnostik liegt höchstens im Wissen, dass andere, eventuell behandelbare Krankheiten nicht vorliegen. Die Betroffenen sind zu „kranken Gesunden“ bzw. „gesunden Kranken“ gemacht worden (s. Kap. 7.6). Neurologen, Humangenetiker und Selbsthilfegruppen haben neben einer klinischen und genetischen Beratung vorsorglich Bedingungen festgelegt, die vor einer prädiktiven genetischen Diagnostik erfüllt sein müssen. Dazu gehören z.B. ein psychotherapeutisches Konsil und ein zeitlicher Mindestabstand zwischen der Entscheidung zur Untersuchung und der eigentlichen Laboranalyse.

Insbesondere bei behandelbaren monogen erblichen Krankheiten, die sich erst im höheren Alter manifestieren, wird es in Zukunft eine wachsende Nachfrage nach prädiktiven genetischen Untersuchungen geben, ohne dass der Familienbefund der zu untersuchenden Person berücksichtigt werden muss. Für diesen Zweck werden laufend immer differenziertere Gen-Panels entwickelt, mit denen gesunde Erwachsene auf ganze Gruppen monogen erblicher Krankheiten prädiktiv untersucht werden können.

Wenn Nachkommen eines verstorbenen Patienten erfahren wollen, ob sie ein Risiko für dessen tödliche Krankheit haben, obgleich die genetische Ursache in der Familie nicht bekannt ist (z. B. erbliches Tumorsyndrom, neurodegenerative Krankheit mit Demenzentwicklung), kann die Risikoperson auf Mutationen in mehreren Genen, die für das Krankheitsbild in Betracht kommen, untersucht werden. Gelingt es dann nicht, ein bestimmtes Gen als Ursache der Krankheit definitiv verantwortlich zu machen, sind unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes beim verstorbenen Vorfahren gegenüber der Risikoperson bestenfalls Wahrscheinlichkeitsaussagen möglich. Wenn eine behandelbare Krankheit zur Debatte steht, kann vorsorglich die Aufnahme der Risikoperson in ein Vorsorgeprogramm in Betracht kommen.

5.3 Prädiktive Aussagen: Berücksichtigung von Penetranz und Expressivität

Der prädiktive Nachweis einer Mutation bzw. eines Genotyps bei einem gesunden Menschen bedarf stets der Interpretation durch einen kompetenten Arzt. Dominant wirksame Mutationen können vollständig penetrant sein, d. h. sich bei 100 Prozent der Betroffenen phänotypisch niederschlagen (z. B. Mutationen im *Huntingtin*-Gen, die zur Chorea Huntington führen)

oder sie können eine herabgesetzte Penetranz haben, d. h. nur in einem mehr oder weniger hohen Prozentsatz zur Krankheit führen (z. B. Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen, die zu erblichem Brust- bzw. Eierstockkrebs führen). Auch der Grad bzw. das Muster der Ausprägung bei Trägern einer dominant wirksamen Mutation kann sehr unterschiedlich sein (z. B. Mutationen im *NF1*-Gen, die zu Neurofibromatose Typ I führen).

Während der Ausschluss einer familiär nachgewiesenen Mutation bzw. eines familiär nachgewiesenen Genotyps in der Regel bedeutet, dass die Risikoperson nicht betroffen sein wird, muss sich eine Krankheit auch bei Nachweis der Mutation bzw. des Genotyps nicht notwendigerweise manifestieren. Hier können unter anderem auch epigenetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen (s. Kap. 2.2), die zum Teil noch wenig verstanden sind. Vor und nach prädiktiver Diagnostik ist es Aufgabe der genetischen Beratung, der Risikoperson die Ausprägungswahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung von Penetranz und Expressivität zu vermitteln (s. a. Kap. 7.4).

5.4 Monogen erbliche Krankheiten: Heterozygoten-Screening bei Partnern

Heterozygoten (Mischerbigkeiten) für die mehreren Tausend bekannten autosomal-rezessiven Krankheiten treten weitaus häufiger auf (1:25 bis 1:1000) als die entsprechenden Homozygoten (Reinerbigkeiten). Wenn beide Partner eines Paares heterozygot für eine Mutation im gleichen Gen sind, die bei Homozygotie zu einer autosomal-rezessiv erblichen Krankheit führt, hat jedes ihrer Kinder nach den Mendelschen Regeln ein Risiko von 25 Prozent, an dem betreffenden Genort zwei dieser Mutationen (je eines von einem der Eltern) zu tragen und damit zu erkranken. Die systematische Untersu-

chung von gesunden jungen Personen auf Heterozygotie für derartige Mutationen stellt eine besondere Form der prädiktiven genetischen Diagnostik dar. Sie kommt in Betracht, wenn die Partner bereits präkonzeptionell das Krankheitsrisiko für ihre Kinder kennen wollen. Wenn beide Partner heterozygot sind, haben sie verschiedene Möglichkeiten, die Geburt eines betroffenen Kindes zu verhindern, z. B. durch Verzicht auf eigene Kinder oder die gezielte pränatale Diagnostik. Das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer X-chromosomal rezessiven Krankheit kann beim Heterozygoten-Screening miterfasst werden. Bei diesem Erbgang sind in der Regel nur männliche Kinder phänotypisch betroffen, die die verantwortliche Mutation von ihrer Mutter geerbt haben. Aufgrund der hohen Anzahl in Betracht kommender Gene liegt das Risiko, dass beide Partner eines Paares heterozygot für eine Mutation im gleichen Gen sind, in der Größenordnung von mindestens 1 Prozent. Dies zeigt die weitreichenden Konsequenzen der genetischen Diagnostik im Rahmen dieses Ansatzes einer Individualisierten Medizin.

5.5 Sequenzierung des gesamten Genoms bzw. Exoms

Das Exom bezeichnet die Gesamtheit der Genomabschnitte, die für Proteine kodieren. Aufgrund der Praktikabilität und sinkender Kosten für Exom- bzw. Gesamtgenomsequenzierungen werden diese im Rahmen der prädiktiven genetischen Diagnostik in Zukunft wahrscheinlich häufiger vorgenommen. Allerdings müssen dabei aus den etwa 7 Millionen Einzelaustauschen (SNPs) und weiteren DNA-Sequenzvariationen in jedem individuellen Genom (s. Kap. 2.1) diejenigen Varianten identifiziert werden, die für die Beantwortung medizinischer Fragestellungen relevant sind. Dies ist momentan noch schwierig, aber es ist davon auszugehen, dass die Liste pathogener Mutationen in Zukunft immer vollständiger wird.

Bei der Exom- bzw. Gesamtgenomsequenzierung sind auch unerwartete Zusatzbefunde möglich, die mit weiteren Krankheitsrisiken einhergehen. Auf diesen Sachverhalt muss die zu untersuchende Person hingewiesen werden und es sollte vor der Untersuchung vereinbart werden, über welche Art von Mutationen und in welcher Weise sie informiert werden will. Dazu hat die EURAT-Projektgruppe am Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg 2013 Mustertexte zur Patienteninformation und -einwilligung entwickelt (Marsilius-Kolleg, 2013).

Das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG) schreibt in diesem Zusammenhang vor, dass der zu untersuchenden Person vor einer prädiktiven genetischen Diagnostik neben der Aufklärung eine genetische Beratung angeboten werden muss (s. Kap. 7.3). Wenn es um die Untersuchung einzelner Gene oder die Anwendung von Gen-Panels, also die Untersuchung auf die genetische Disposition für eine definierte Gruppe von Krankheiten geht, lässt sich eine spezifische genetische Beratung praktisch umsetzen. Vor einer Gesamtgenomsequenzierung kann man jedoch nur sehr allgemein aufklären.

5.6 Multifaktoriell erbliche Merkmale und Krankheiten

Ähnlich den meisten „normalen“ Merkmalen (z. B. Körpergröße) sind die häufig auftretenden Krankheiten (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Epilepsie, seelische Störungen) Folge eines ganzen Musters genetischer Faktoren, meist in Kombination mit exogenen Einflüssen. Dies bedeutet, dass Varianten in einer häufig sehr hohen Anzahl von Genen bzw. Genotypen den Phänotyp mit meist ungleichen Beiträgen beeinflussen. Träger einer höheren Anzahl entsprechender Genvarianten haben eine sogenannte genetische Disposition zur Entwicklung der Krankheit. In diesem Falle entscheiden

häufig erst exogene Faktoren (s. Kap. 2.2), z. B. auf dem Wege einer spezifischen Genotyp-Umwelt-Interaktion, ob diese Disposition in eine Krankheit umschlägt.

Für die meisten multifaktoriellen Krankheiten sind bereits eine ganze Reihe relevanter genetischer Varianten identifiziert worden, wobei aber jede einzelne das Risiko meist nur wenig beeinflusst. Da die Untersuchungen meist durch genomweite Untersuchungen mit SNP-Arrays durchgeführt worden sind, lassen sich aus den einzelnen assoziierten SNPs funktionelle Implikationen nur sehr begrenzt ableiten. Die assoziierten SNPs befinden sich aber in einem sogenannten Kopplungsungleichgewicht mit funktionell relevanten Genen. Im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung werden die assoziierten chromosomalen Regionen bei einer hohen Anzahl von Patienten komplett sequenziert, um diejenigen Genvarianten zu identifizieren, die für die Assoziation verantwortlich sind. Dies wird dazu führen, dass für die Individualisierte Medizin in Zukunft die eigentlich ursächlichen Genvarianten gezielt untersucht werden können.

Die bisherige Systematik multifaktorieller Krankheiten orientiert sich im Wesentlichen an der klinischen Symptomatik. Man muss jedoch damit rechnen, dass die gleichen Genotypen mit verschiedenen klinisch definierten multifaktoriellen Krankheiten assoziiert sind. So wurde z. B. gezeigt, dass es zum Teil große Überlappungen der Assoziation von Allelen zwischen verschiedenen psychiatrischen Krankheiten gibt, wie zwischen der Schizophrenie und der bipolaren Verlaufsform der manisch-depressiven Krankheit und zwischen der unipolaren depressiven Störung und der ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*) (Lee et al., 2013). Es überrascht nicht, dass die ursächlichen Überlappungen gerade für Krankheiten des Gehirns gefunden wurden, denn mehr als jedes andere Organ ist das Gehirn durch funktionelle Redundanzen gekenn-

zeichnet, sodass es auf dem Wege vom Genotyp zum Phänotyp viele Möglichkeiten der Modifikation gibt. Die teilweise gemeinsame genetische Ursache verschiedener psychiatrischer Störungen macht auch überlappende Pathophysiologien wahrscheinlich.

Verwandte ersten Grades (Bruder, Schwester, Kind) eines Patienten, der von einer multifaktoriellen Krankheit betroffen ist, haben ein statistisch erhöhtes Erkrankungsrisiko. Wenn sie nach ihrem Erkrankungsrisiko fragen, z. B. für Diabetes mellitus, Hypertonie, Epilepsie oder Schizophrenie, kann man ihnen bisher nur die statistischen Erkrankungsrisiken nennen. Wenn in der Zukunft eine hinreichende Anzahl von Genvarianten bzw. sogar von ursächlichen Mutationen bekannt ist, die zu der betreffenden Krankheit beitragen, könnte man Verwandte ersten Grades gezielt auf die assoziierten Varianten untersuchen. Die untersuchte Person ist in der Regel am Ausschluss eines Erkrankungsrisikos interessiert. Dies setzt allerdings voraus, dass ein genetisches Modell existiert, aufgrund dessen man einen Zusammenhang zwischen dem Variantenprofil und der Krankheitsmanifestation abschätzen kann. Wenn sich für den untersuchten Verwandten ein hohes Erkrankungsrisiko ergibt, könnte man ihm gezielte Präventionsmaßnahmen empfehlen.

Bislang sind Risikovorhersagemodelle, die auf polygenen Informationen beruhen, kaum verlässlicher als konventionelle Modelle, die auf dem Alter, der Familiengeschichte oder dem Körpermaßindex basieren (Khoury et al., 2013). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass es in Zukunft möglich sein wird, mithilfe der wachsenden Menge statistisch valider Daten aus genomweiten Assoziationsstudien (s. Kap. 2.1) und einem vertieften Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge umfassende genetische Profile für multifaktorielle Krankheitsdispositionen zu erstellen, die eine prak-

tikable prädiktive genetische Diagnostik ermöglichen (Khoury et al., 2013). Wegen der begrenzten Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp wird es jedoch bei vielen Betroffenen nur mit Einschränkungen möglich sein, Aussagen zur genauen Ausprägung der Symptomatik auf Grundlage rein genetischer Daten zu machen. Wie in Kapitel 2.10 ausgeführt, bedarf es noch einer intensiven Forschungsarbeit, bis die umfangreichen Daten aus Omics-Untersuchungen und anderen Untersuchungen in ein aussagekräftiges individuelles Profil integriert werden können (Chen et al., 2012).

5.7 Präventive Maßnahmen als Konsequenz einer prädiktiven genetischen Diagnostik

Prinzipiell eröffnet die Ermittlung genetisch bedingter, erhöhter Krankheitsrisiken den Weg, Krankheiten durch gezielte Intervention abzuwenden oder zumindest durch Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln. Die Möglichkeiten der Prävention, d. h. der Verringerung von Krankheitsrisiken, sind bisher auf Maßnahmen bei Erkrankungen mit bereits erkannten Ursachen beschränkt. Hier sind beispielsweise die Vermeidung von Karzinogenen (Rauchen, Asbest), Vorsorgeuntersuchungen bei erblichen Tumorsyndromen und Schutzimpfungen gegen Infektionskrankheiten und virusinduzierte Tumoren (z. B. HPV) zu nennen. Demgegenüber sind bei den meist multifaktoriell bedingten häufigen Erkrankungen aufgrund noch nicht hinreichend aufgeklärter Ursachenkonstellation keine oder ungenügend wirksame präventive Maßnahmen bekannt. Hier könnte die Individualisierte Medizin vor allem mit umfassender molekularer Analyse unter Einbeziehung von individuell einwirkenden Umweltfaktoren gezielte präventive Maßnahmen eröffnen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass letztere oft schwierig zu etablieren

sind, da sowohl deren Notwendigkeit als auch Erfolge in der Regel für Patient und Gesundheitsversorgung weitgehend unsichtbar bleiben (Fineberg HV, 2013). Das Wissen eines gesunden Menschen um seine individuellen Krankheitsrisiken kann zwar von schweren Sorgen aufgrund beunruhigender Familienbefunde befreien. Es kann aber auch zu starker seelischer Belastung führen (Harris, 2011; s. a. Kap. 7.6).

5.7.1 Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Tumoren

Zur frühzeitigen Erkennung häufiger Krebskrankheiten wie Gebärmutterhals-, Brust-, Dickdarm- oder Prostatakrebs werden Personen in Deutschland spätestens ab dem fünfzigsten Lebensjahr regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen empfohlen. Eine Analyse amerikanischer Brustkrebsüberwachungsdaten stellte den Wert üblicher Vorsorgeuntersuchungen gegen Brustkrebs in Frage, da diese möglicherweise eine unerwartet hohe Anzahl falsch positiver Diagnosen zur Folge hatten (Bleyer & Welch, 2012). Ähnliche Debatten werden seit Jahren um den Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Biomarker zur Früherkennung asymptomatischer Prostatakarzinome geführt (Khoury et al., 2012).

Einige Gendefekte haben zur Folge, dass Mutationen in bestimmten Geweben nicht hinreichend repariert werden und sich weitere Mutationen anhäufen. Dies führt beispielsweise im Falle einer *BRCA1*-Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 Prozent bzw. 40 Prozent zu Brust- oder Eierstockkrebs im Laufe des Lebens betroffener Frauen (Walsh et al., 2006). Das erbliche Lynch-Syndrom führt mit einer Wahrscheinlichkeit von über 70 Prozent zur Bildung bösartiger Tumoren und ist für 2–3 Prozent aller Dickdarmkrebs-erkrankungen verantwortlich (Steinke et al., 2013). Bei dieser häufigsten Form des erblichen Darmkrebs konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die jährliche

Überwachung der Mutationsträger durch Darmspiegelungen und frühzeitige chirurgische Intervention die Häufigkeit fortgeschrittener Stadien deutlich reduzieren kann (Engel et al., 2010).

In der Individualisierten Medizin sollten zukünftig daher vermehrt vor allem diejenigen Individuen identifiziert werden, die von der Untersuchung profitieren können. Dabei sollten neben den vererbten möglichst auch umwelt- und lebensstilbedingte Risikofaktoren mitberücksichtigt werden. Für Hochrisikopersonen sind besonders häufige Früherkennungsuntersuchungen bereits in jungen Lebensjahren zu empfehlen. Auf der anderen Seite sollte es langfristig auch möglich sein, Niedrigrisikopersonengruppen zu identifizieren, die weniger Vorsorgeuntersuchungen benötigen. So fordern etwa neuere Übersichten über das breit genutzte Brustkrebs-Screening eine Individualisierung dieser Präventionsmaßnahme (Pace & Keating, 2014). Zudem liegen Konzepte (Onega et al., 2014) und Bewertungsansätze (Vilapriño et al., 2014) zur Auswahl optimaler, individualisierter Strategien vor.

5.7.2 Primärprävention genetisch bedingter Erkrankungen

Um dem potenziell tödlichen Verlauf bei den erblichen Formen von Brust-, Eierstock-, Darm- oder Schilddrüsenkrebs zuvorzukommen, entscheiden sich gesunde Mutationsträger mitunter für die operative Entfernung des Brustdrüsengewebes, der Eierstöcke, der Schilddrüse oder von Teilen des Darms. Dies ist keine leichte Entscheidung, da derartig radikale präventive Maßnahmen große Einschränkungen der Lebensqualität zur Folge haben und trotz der Entfernung der Gewebe beispielsweise im Darm stets nicht zu unterschätzende Restrisiken zur Entwicklung von Tumoren bleiben. Daher sind hier besonders sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägungen durch Patienten und beratende Ärzte notwendig.

Schutzimpfungen sind seit langem gut etablierte wirkungsvolle Mittel zur Prävention von Infektionskrankheiten, so auch die Immunisierung gegen Humane Papillomaviren (HPV) zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs (s. Kap. 6.3). Gegenwärtig werden tumorassoziierte Marker zur Diagnostik und Überwachung des Verlaufs von Tumorleiden eingesetzt. Zukünftig werden möglicherweise Personen mit erhöhtem Risiko zur Ausbildung bestimmter erblicher Krebsarten geimpft werden können (Umar et al., 2012). So befinden sich sogenannte tumorassoziierte Antigene bereits in der klinischen Testphase zur Verhinderung von Tumorrückfällen (s. a. Kap. 6.2.3). Es wird für möglich gehalten, dass die immunstimulierende Wirkung dieser Stoffe beispielweise zur Vorbeugung von genetisch bedingtem Dickdarmkrebs führen kann (Kimura et al., 2013). Es sind auch erste Medikamente zugelassen, die zielgerichtet in finale Schritte molekularer Reaktionspfade eingreifen, die andernfalls zur Krebsentstehung beitragen würden (Umar et al., 2012).

5.8 Fazit

Aufgrund sinkender Kosten der Genomsequenzierung kann diese es in Zukunft ermöglichen, Personen umfassend prädiktiv auf zahlreiche pathogene Mutationen hin zu untersuchen. Die ererbte DNA-Sequenz ist nur der primäre Bauplan der genetischen Information. In nachgeschalteten intrazellulären Schritten können – in verschiedenen Geweben unterschiedliche – epigenetische Modifikationen erzeugt werden. Dies spielt vor allem bei Tumoren und wahrscheinlich auch bei multifaktoriellen Krankheiten eine Rolle. Bei letzteren lässt die prädiktive genetische Diagnostik bei der Einzelperson kaum verlässliche Wahrscheinlichkeitsaussagen zu, da noch die erkrankungsrelevanten genetischen und exogenen Faktoren identifiziert werden müssen. Es ist eine große

wissenschaftliche Aufgabe, diese Zusammenhänge systematisch für die Individualisierte Medizin nutzbar zu machen.

Im Hinblick auf medizinische Fragestellungen und die Notwendigkeit zur Beratung der zu untersuchenden Menschen stellt die Interpretation der Millionen DNA-Sequenzvariationen in einem individuellen Genom eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Die Ermittlung von Krankheitsrisiken aufgrund genetischer Dispositionen kann die individuelle Anpassung von Vorsorgestrategien ermöglichen. Wenn sich für eine Person z. B. ein niedriges Risiko ergibt, sind bestimmte Vorsorgeuntersuchungen seltener erforderlich. Die Prävention von genetisch mitbedingten häufigen Erkrankungen ist aufgrund ihrer Komplexität bislang noch wenig erforscht. Bei erblichen Tumorsyndromen zeichnen sich erste präventive Möglichkeiten ab, z. B. die Schutzimpfung gegen Tumoren.

6 Individualisierte Diagnostik und Therapie

Die Vorschaltung von Tests vor Therapieentscheidungen kann ein gezieltes medizinisches Handeln ermöglichen, insbesondere den Einsatz von Arzneimitteln, wenn diese Mittel spezifisch in den Krankheitsprozess eingreifen. Dieses Prinzip ist grundsätzlich in vielen Indikationsfeldern vorstellbar und wird schon lange bei bakteriellen Infektionen angewandt. Nachdem es in der Onkologie erste Erfolge gibt, ist die Hoffnung groß, dass sich das Prinzip einer medikamentösen Tumorthherapie, die die molekularen Besonderheiten eines Tumors berücksichtigt, verallgemeinern lässt (s. Abbildung 3).

6.1 Pharmakogenomik und Pharmakogenetik

Nach Einnahme eines Medikaments setzt sich der Körper auf zahlreichen Ebenen mit dieser Substanz auseinander. Dazu gehören Resorption, Transport, Verstoffwechslung, Proteinbindung, Interaktion mit einem Rezeptor, chemische Modifikation und Ausscheidung der Substanz. Auf jeder dieser Ebenen kann die individuelle biologische Ausstattung des Patienten das Ansprechen auf ein Medikament beeinflussen. Um diesem Phänomen gerecht zu werden, ist es Ziel der Pharmakogenomik, vor Verabreichung eines Wirkstoffes durch gezielte molekularbiologische Diagnostik dessen Wirksamkeit bzw. zu erwartende Nebenwirkungen vorauszusagen.

Die Pharmakogenomik bzw. Pharmakogenetik untersuchen Einflüsse des Genotyps auf die individuelle Arzneimittelwirkung. Historisch ging die Pharmakogenetik vom Phänotyp aus, die Pharmakoge-

nomik von der Variabilität auf DNA-Ebene. Beide Begriffe werden aber häufig synonym verwendet. Grundsätzlich unterscheidet man in der modernen Pharmakogenomik-Forschung zwischen Kandidatengenansätzen, bei denen bekannte abbauende Enzyme oder Rezeptorproteine gezielt auf genetische Varianten hin untersucht werden, und hypothesenfreien Ansätzen (*unbiased approaches*). Bei letzteren sollen im Rahmen etwa genomweiter Analysen neue, bisher unbekannte Faktoren identifiziert werden, die für eine variable Arzneimittelwirkung verantwortlich sind.

Statine beispielsweise, die den Cholesterinspiegel senken sollen, werden erst nach Aufnahme in die Leber wirksam. Varianten des Gens, das das entsprechende Transportprotein kodiert, können zu einer verminderten Aufnahme der Statine in die Leber und damit zu einer verringerten Wirkung führen (Canestaro et al., 2012). Es gibt eine Reihe von Beispielen, bei denen Varianten eines Gens zu einer starken Veränderung in der Verstoffwechslung und nachfolgenden Ausscheidung von Medikamenten führen. Eine reduzierte Verstoffwechslung der aktiven Ausgangssubstanz führt zu einer verstärkten Wirkung infolge der Anreicherung dieser Substanz. In diesen mitunter lebensgefährlichen Situationen sollte also eine angepasste Dosis des Medikaments verschrieben werden. Bisher gibt es jedoch noch recht wenige in der klinischen Praxis etablierte Beispiele für diese individualisierte Therapie.

Das Medikament Tamoxifen® wird Frauen nach einer Brustkrebsoperation zur Vermeidung von Rückfällen und von

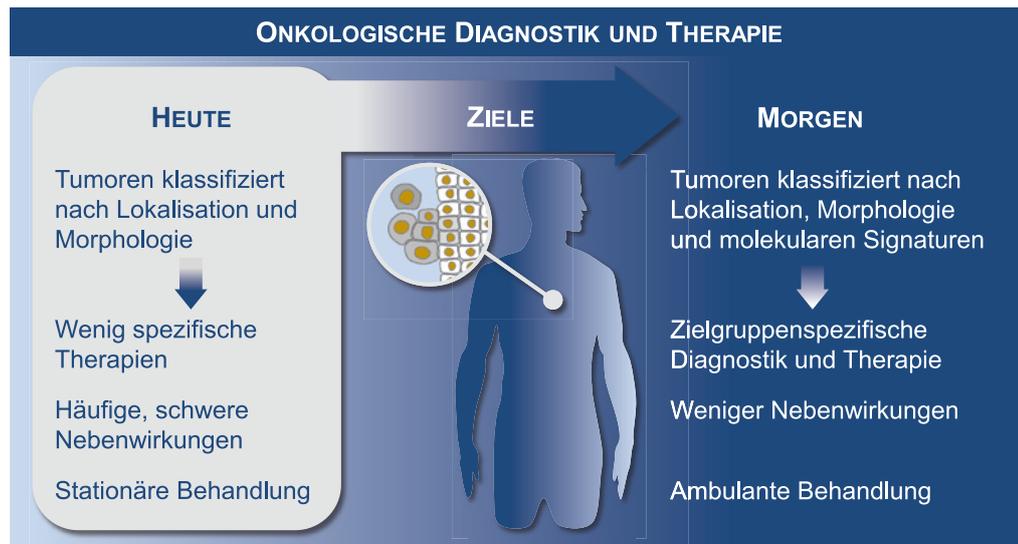


Abbildung 3. Individualisierte Medizin in der Onkologie (weitere Erklärung im Text).

Metastasierung verabreicht. Tamoxifen®, das nur bei Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs wirkt, wird erst nach enzymatischer Umwandlung im Körper wirksam. Bei etwa 10 Prozent der Europäerinnen verläuft der enzymatische Schritt aufgrund eines Defektes im Gen *CYP2D6* in stark vermindertem Ausmaß, sodass das Medikament weniger wirksam ist (Goetz et al., 2007). Für die molekulargenetische Diagnostik des jeweiligen *CYP2D6*-Genotyps hat sich herausgestellt, dass nur DNA von Keimzellen, jedoch nicht die des Tumors, verwendet werden sollte, um falsche Befundinterpretationen zu vermeiden (Brauch & Schwab, 2014).

Obwohl bei zahlreichen weiteren, gut erforschten pharmakogenetischen Phänomenen die diagnostischen Möglichkeiten längst gegeben sind, gibt es bisher noch relativ wenige Arzneistoffe, die erst nach begleitenden molekulargenetischen Tests (*companion diagnostics*) verschrieben werden. Während in Deutschland 41 Medikamente zugelassen sind, vor deren Anwendung ein Gentest vorgeschrieben oder zumindest empfohlen wird¹², listet die amerikanische Zulassungsbehörde FDA auf ihrer Website bereits über 150 zugelassene Medikamente mit pharma-

kogenetischer Implikation im Gebrauchshinweis.¹³ Ein gutes Drittel davon wird im Bereich der Onkologie angewandt. Ein weiteres Drittel sind Pharmaka zur Behandlung psychiatrischer bzw. neurologischer Krankheiten. Für viele dieser Medikamente sind die pharmakogenetischen Einflussfaktoren wissenschaftlich jedoch noch nicht eindeutig nachgewiesen (Kitsios & Kent, 2012), oder die handlungsorientierten Konsequenzen für Arzt und Patient sind noch unzureichend formuliert (Meyer et al., 2013). Die Bestimmung des Serumspiegels des jeweils eingenommenen Medikaments bzw. von dessen Abbauprodukten hat gegenüber der Bestimmung des pharmakogenetischen Status den Vorteil, dass die Therapietreue und die Arzneimittelwechselwirkung miterfasst werden.

6.2 Individualisierte Diagnostik- und Therapiekonzepte in der Onkologie

Die Behandlung von Tumorerkrankungen durchläuft zurzeit einen fundamentalen Wandel. Im Rahmen der Aktivitäten des *Internationalen Krebsgenomkonsortiums* (s. Kap. 2.1.4) wurden bereits mehr als 10 000 Krebsgenome entziffert. Da-

¹² Vgl. Angaben des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): www.vfa.de/download/individualisierte-medicin.pdf (letzter Zugriff: 16.09.2014).

¹³ Vgl. www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm (letzter Zugriff: 16.09.2014).

bei muss jeweils das konstitutionelle Genom des Patienten zum Vergleich mit dem Tumorgenom mitanalysiert werden. Bis zum Jahr 2025 wird ein Anstieg der entzifferten Krebsgenome auf 20 Millionen erwartet.¹⁴ Dank des sich durch die biomedizinische Forschung rasch vertiefenden Verständnisses der Pathogenese, insbesondere zugrundeliegender genetischer Störungen in Tumorzellen, werden zahlreiche neue diagnostische und therapeutische Werkzeuge erwartet.

6.2.1 Molekularbiologisches Konzept der zielgerichteten Tumorthherapie

Als Protoonkogene bezeichnet man Gene, die durch Mutationen in Onkogene umgewandelt werden können, die Tumoren verursachen. Die meisten Tumorzellen beinhalten zahlreiche (50–30 000) Mutationen, die komplexe Veränderungen nach sich ziehen (Alexandrov et al., 2013). Von diesen Mutationen wirkt in der Regel nur eine vergleichsweise geringe Anzahl als sogenannte Treibermutationen. Diese betreffen sogenannte Tumorsuppressorgene oder sind für die Umwandlung von Protoonkogenen in Onkogene verantwortlich und treiben damit die maligne Umwandlung der betroffenen Zelle voran (Greenman et al., 2006; Hanahan & Weinberg, 2011). Diese Tatsache liefert einen wichtigen Ansatzpunkt für den gezielten Einsatz von neuen Impf- und Hemmstoffen (Inhibitoren) gegen die Proteinprodukte von Onkogenen.

Eine bedeutende Gruppe der Protoonkogene sind die für Tyrosinkinasen kodierenden Gene. Tyrosinkinasen regulieren enzymatisch die koordinierte Zellteilung, Zellmigration und die Lebensspanne von Zellen. Die inadäquat kontrollierte Zellvermehrung ist ein Schlüsselmechanismus bei der Transformation normaler Zellen in maligne Tumorzellen, wenn Tyrosinkinasen als Folge genetischer Veränderungen „entartet“

sind. Die Hemmung von Tyrosinkinasen durch neue Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) hat daher in den letzten Jahren in der zielgerichteten Tumorthherapie an Bedeutung gewonnen (Kolch & Pitt, 2010).

6.2.2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der klinischen Anwendung

Die erste klinisch erfolgreiche Hemmung einer solchen Tyrosinkinase erfolgte durch den Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) bei Brusttumoren mit einer Störung der HER2-Genexpression (Slamon et al., 1989, 2001). Als erster zielgerichteter Inhibitor konnte Imatinib zur Hemmung einer weiteren Tyrosinkinase, der ABL-Kinase, bei chronisch myeloischer Leukämie (CML) erfolgreich eingesetzt werden (s. a. Kap. 2.1). In einer Follow-up-Studie wurde gezeigt, dass etwa 90 Prozent der CML-Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, mindestens 5 Jahre rückfallsfrei blieben (Druker et al., 2006). Imatinib hat nicht nur eine inhibierende Wirkung auf die ABL-Kinase, sondern auch auf die Proteine c-KIT und PDGFRA. Mutationen in den beiden zugehörigen Genen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Die Therapie mit Imatinib erreicht bei Patienten mit inoperablem GIST in bis zu 50 Prozent der Fälle ein klinisches Ansprechen und damit ein durchschnittlich 33 Monate längeres Überleben im Vergleich zu nur 5 Prozent klinischem Ansprechen bei konventioneller Chemotherapie (Cohen et al., 2009; Heinrich et al., 2003).

Zwar treten CML und GIST relativ selten auf, dennoch zeigte Imatinib als erstes Medikament das große Potenzial der Therapie mit TKI in der Tumorbekämpfung. Die Einführung der TKI Erlotinib und Gefitinib zur Behandlung des weitläufigeren nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (maligner Lungentumor) führte ebenfalls zu guten Erfolgen (Shepherd et al., 2005). Bei ca. 10 Prozent aller Patienten mit Bronchialkarzinom (bei Patienten asiatischer Herkunft sind

¹⁴ Vgl. www.phgfoundation.org/news/15442 (letzter Zugriff: 16.09.2014).

es sogar bis zu 30 Prozent; Sharma et al., 2007) finden sich Mutationen im Tyrosinkinaseanteil des *Epidermal-Growth-Factor*-Rezeptors (EGFR). Der Einsatz von Erlotinib oder Gefitinib führt bei Patienten mit *EGFR*-Mutation-positiven Lungentumoren zu einer Ansprechrate von 50–90 Prozent und zu einem durchschnittlich 27 Monate längeren Überleben als mit konventioneller Chemotherapie (Maemondo et al., 2010; Mok et al., 2009; Rosell et al., 2009; Tsao et al., 2005).

Auch maligne Melanome der Haut (schwarzer Hautkrebs) werden bereits mit einer gezielten molekularen Therapie behandelt. Dazu ist zunächst die Sequenzanalyse mehrerer Gene (z. B. *KIT*, *BRAF* und *NRAS*) notwendig. Bei *c-KIT*-mutierten, metastasierten Schleimhautmelanomen sind Therapien mit Imatinib und verwandten TKI indiziert (Hodi et al., 2013; Lutzky et al., 2008). Beim *BRAF-V600E*- und *BRAF-V600K*-mutierten Melanom besteht die wirksamste Behandlung in der

Therapie mit dem Inhibitor Vemurafenib (Chapman et al., 2011). Eine Übersicht über den Einsatz zielgerichteter Medikamente in der Onkologie gibt Tabelle 4.

Aus zum Teil noch ungeklärten Gründen wirken selbst zielgerichtete Tumortherapien oft nicht bei allen Patienten. Ein großes Problem stellen die meist hohen Mutationsraten und die daraus resultierende genetische (klonale) Heterogenität von Tumorzellen dar, sodass es auch bei der Behandlung mit TKI häufig zur Resistenzbildung kommt. Es kommt dann zu Tumorrezidiven (Rückfällen). Einige dieser Mechanismen konnten aufgeklärt werden. So wurden z. B. bei CML-Patienten, die nach einigen Jahren Therapie mit Imatinib eine Resistenz entwickelten, sekundäre Mutationen im *BCR-ABL*-Gen nachgewiesen. Ähnliche Veränderungen wurden auch für das *EGFR*-Gen beschrieben (Kobayashi et al., 2005). Diese Mutationen führen meistens dazu, dass der jeweilige TKI nicht mehr bin-

Tabelle 4. Beispiele für in der onkologischen Praxis angewandte Medikamente, deren Verabreichung eine molekulare Diagnostik erfordert.

Krankheit	Diagnostisches Gen	Zielprotein	Medikament
Chronische Myeloische Leukämie (CML, Blutkrebs)	<i>BCR-ABL</i>	ABL-Kinase	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib
Kolonkarzinom (Dickdarmkrebs)	<i>KRAS</i> Exon 2-4, <i>NRAS</i> Exon 2-4	EGFR	Cetuximab, Panitumumab
Bronchialkarzinom (Lungenkrebs)	<i>EGFR</i> -Mutationen	EGFR	Erlotinib, Gefitinib
	<i>EML-4ALK</i>	ALK	Crizotinib
Promyelozytenleukämie (Blutkrebs)	<i>PML-RAR alpha</i>	Retinsäurerezeptor alpha	All-trans-Retinsäure
Melanom (Hautkrebs)	<i>c-KIT</i>	c-KIT	Imatinib
	<i>BRAF V600E/K</i>	BRAF	Vemurafenib
Mammakarzinom (Brustkrebs)	<i>HER2</i>	HER2	Trastuzumab (Herceptin®)
	<i>erB1/erB2</i>	EGFR/HER2	Lapatinib
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	<i>c-KIT</i> Exon 11/9	aktivierte c-KIT	Imatinib
	<i>PDGFR alpha</i>	PDGFRA	Dasatinib

den kann. Auch spontane Mutationen in weiteren Protoonkogenen (s. Kap. 6.2.1) können beispielsweise die therapeutische Wirkung von Gefitinib und Erlotinib aufheben (Engelman et al., 2007; Sos et al., 2009). Die Entwicklung neuer TKI zielt darauf ab, eine selektivere und möglichst irreversible Bindung des Inhibitors an die jeweilige Tyrosinkinase zu erreichen, um damit das Potenzial der Resistenzbildung zu senken. Ein Beispiel hierfür sind Nilotinib oder Dasatinib, die zweite Generation von BCRABL-Inhibitoren (Kantarjian et al., 2010; Saglio et al., 2010) oder Afatinib ein vielversprechender neuer EGFR-Inhibitor (Lin et al., 2012).

Herkömmliche Chemotherapeutika wirken in der Regel auch auf alle Wechselgewebe mit sich schnell teilenden Zellen (z. B. Knochenmark, Epithel des Magen-Darm-Traktes). Dies führt zu typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Schleimhautschäden und der verringerten Bildung von Blutzellen. TKI weisen zwar ein für die jeweilige Substanz spezifisches Nebenwirkungsspektrum auf, werden aber insgesamt weitaus besser vertragen als die weniger spezifischen Chemo- oder Strahlentherapien (Hartmann et al., 2009).

6.2.3 Krebsimmuntherapie

Es ist seit längerem bekannt, dass das Immunsystem eine entscheidende Rolle bei der Eliminierung bzw. Hemmung von Tumorzellen spielt und es wird vermutet, dass dies auch beim gesunden Menschen tagtäglich geschieht. Darüber hinaus gibt es auch viele Hinweise auf eine bedeutende Beteiligung des Immunsystems am Erfolg der Chemo- oder Strahlentherapie bei Krebspatienten (Galluzzi et al., 2012; Palucka & Banchereau, 2012). Durch die Identifizierung von Tumorantigenen, d. h. tumorspezifischen molekularen Oberflächenstrukturen, werden durch Analyse von Tumorgenomen zunehmend neue antigenspezifische Immuntherapien entwickelt. Ähnlich wie bei zielgerichteten me-

dikamentösen Interventionen wird dabei das Immunsystem auf molekulare Zielstrukturen entarteter Krebszellen gelenkt, um diese Zellen spezifisch zu eliminieren bzw. in ihrem Wachstum zu hemmen.

Impfmaßnahmen wie die Tumorzellvakzinierung befinden sich zurzeit noch in der klinischen Entwicklung. Bei dieser Form der aktiven Immunisierung sollen zunächst nach Vorlage tumorspezifischer DNA-Sequenzen eines Patienten Tumorantigene synthetisiert (s. a. Kap. 2.1) und dann dem Patienten in Kombination mit einem immunstimulierenden Adjuvans injiziert werden. Im Tierversuch wurden so beispielsweise zahlreiche Antigene eines bestimmten Melanomtyps auf deren Potenzial getestet, eine spezifische Immunantwort zu stimulieren (Castle et al., 2012). Die Ergebnisse eröffnen neue Impfstrategien, bei denen Patienten durch eine geeignete Kombination relevanter Tumorantigene gegen bestimmte Tumoren immunisiert werden könnten. Dieser individualisierte Ansatz ist jedoch gleichzeitig mit besonders großen regulatorischen Herausforderungen verbunden (Britten et al., 2013).

In weiteren sich noch in der Entwicklung befindlichen Verfahren werden tumorreaktive T-Lymphozyten (weiße Blutzellen) dem Patienten entnommen, angereichert, vermehrt und wieder injiziert. Dies führte in zahlreichen klinischen Studien zu ermutigenden Ergebnissen, etwa bei der Behandlung von Prostata- und Hautkrebs (Palucka & Banchereau, 2012). Bei einer ähnlichen Strategie werden sogenannte dendritische Zellen außerhalb des Patienten mit einer Kombination bestimmter Tumorantigene beladen bzw. programmiert, um nach Reinjektion eine tumorspezifische Immunantwort zu stimulieren (Palucka & Banchereau, 2012). Ein möglicherweise vielversprechendes Beispiel dafür ist das bereits 2010 in den USA zugelassene Sipuleucel-T, ein Immuntherapeutikum gegen Prostatakrebs, das zu

einem immerhin um etwa 4 Monate längeren Überleben der Patienten führt im Vergleich zur Patientengruppe, der ein Placebo verabreicht wurde (Higano et al., 2010).

Zur passiven Immunisierung gegen bestimmte Tumorerkrankungen sind bereits seit Ende der 1990er Jahre mehrere monoklonale Antikörper im klinischen Einsatz. Beispiele dafür sind Rituximab, das in Kombination mit Chemotherapie bei Lymphom- und Leukämiepatienten angewandt wird (Coiffier et al., 2002; Hallek et al., 2010) oder dessen zugelassenes Nachfolgepräparat Obinutuzumab (Goede et al., 2014). Auch das HER2-bindende Trastuzumab, das bei der Behandlung von Brustkrebs eingesetzt wird, könnte neben seiner TKI-Wirkung (s. Kap. 6.2.2) möglicherweise auch eine aktive Immunantwort stimulieren (Taylor et al., 2007).

6.3 Individualisierungsstrategien bei viralen Erkrankungen

Auch bei übertragbaren Krankheiten wie der HIV-Infektion werden Therapien vorab individuell auf die Patienten abgestimmt. Es wurden bereits mehr als zwei Dutzend antivirale Wirkstoffe gegen HIV entwickelt, deren Kombination zu Hunderten von möglichen Therapieoptionen führt. Ca. 6 Prozent aller Patienten dürfen aufgrund ihres HLA-B-Allels nicht mit dem Wirkstoff Abacavir behandelt werden, da sonst lebensbedrohliche Nebenwirkungen drohen (Martin et al., 2012). Hinzu kommt, dass für den viralen Genotyp (ca. 10 000 Basen) Hunderte von Mutationen bekannt sind, die das komplexe Resistenzverhalten der jeweiligen Viruspopulation festlegen. Bei unzureichender Unterdrückung der Vervielfältigung der HI-Viren infolge einer suboptimalen Wirkstofftherapie werden resistente Virus-Genotypen selektiert, d.h. therapieerfahrene Patienten können zahlreiche resistente Virusvarianten ansammeln, sodass weitere Therapieoptionen schwer zu finden sind.

In der klinischen Praxis werden daher schon breitflächig computerbasierte Expertensysteme eingesetzt, die ausgehend von dem zuvor durch Sequenzierung ermittelten viralen Genotyp auf die Resistenz gegenüber den einzelnen Wirkstoffen schließen (Lengauer et al., 2014). Daraufhin wird die strategisch aussichtsreichste Therapiekombination vorgeschlagen.

Zur Entwicklung dieser bioinformatischen Systeme müssen zunächst die Beziehungen zwischen viralem Genotyp und Resistenzphänotyp aus hinreichend großen Datenbanken abgeleitet werden, um virale Genotypen mit therapieabhängigen klinischen Verläufen zu verknüpfen. Dies geschieht entweder manuell durch Expertengruppen oder computerbasiert mittels statistischer Analyse großer klinisch-virologischer Resistenzdatenbanken. Diese Strategie könnte theoretisch in Zukunft auch für die Krebstherapie anwendbar sein. Dafür müssen jedoch erst entsprechend große Wirkstoffarsenale verfügbar und die biomolekularen Grundlagen des hochkomplexen Resistenzverhaltens von Tumoren besser verstanden sein, so dass im Studienkontext entsprechende Labortests durchgeführt werden können (Bock & Lengauer, 2012).

An einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), die häufig zur Leberzirrhose mit Leberversagen und Leberkrebs führt, leiden etwa 2,5 Prozent (je nach Region 0,5–48 Prozent) der Weltbevölkerung.¹⁵ Bislang konnte kein wirksamer Impfstoff entwickelt werden. Die Wirkung einiger direkter antiviraler Medikamente hängt einerseits vom jeweiligen HCV-Genotyp ab (Ghany et al., 2011; Poordad et al., 2011), andererseits konnte durch mehrere genomweite Assoziationsstudien in den letzten Jahren eine Abhängigkeit der Wirksamkeit der HCV-Medikamente Peginterferon-alpha

¹⁵ Vgl. Angaben der WHO: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en (letzter Zugriff: 16.09.2014).

und Ribavirin vom individuellen IL28B-Genotyp der Patienten abgeleitet werden (Booth et al., 2012). Vor kurzem ist jedoch auch ein sehr wirksames Medikament für die Behandlung der drei häufigsten HCV-Varianten (Genotyp 1, 2 und 3) zugelassen worden (Afdhal et al., 2014; Zeuzem et al., 2014).

Bereits seit den 90er Jahren werden im Rahmen von in Kontrolluntersuchungen hergestellten zytologischen Gebärmutterhalsabstrichen lokalisierte Humane Papillomaviren (HPV) mittels DNA-Analyse typisiert. Derzeit sind über 100 HPV-Typen bekannt. Während Niedrigrisikotypen meist stumm bleiben oder gutartige Tumoren wie Warzen hervorrufen, sind einige Hochrisikotypen des Virus (insbesondere HPV 16 und 18) imstande, Schleimhautepithelzellen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereichs sowie des Gebärmutterhalses zu infizieren und diese durch die Produktion wachstumsstimulierender und transformierender Proteine (E6 und E7) in bösartige Tumorzellen umzuwandeln. Dies wird u. a. dadurch belegt, dass bei über 95 Prozent der untersuchten Zervixkarzinome Hochrisiko-HPV-Genome nachgewiesen werden können (zur Hausen, 2009). Daher wird, als weiteres Beispiel für die bereits realisierte Individualisierte Medizin, mittlerweile die molekulare Virusdiagnose als Grundlage einer individuellen Prädiktion, primären (Schutzimpfung) und sekundären Prävention (Konisation) und Therapie von Gebärmutterhalskrebs mit Erfolg angewandt.

6.4 Ansätze für Individualisierung bei weiteren Erkrankungen

In der Onkologie und Virologie sind in Hinblick auf die Individualisierte Medizin Fortschritte zu verzeichnen, die Anlass zur Hoffnung geben. Auch bei zahlreichen anderen Krankheiten sind bereits individualisierte Ansätze erkennbar.

Erste Ansätze für eine auf Biomarkern basierende medizinische Vorgehensweise bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die troponingesteuerte Therapie akuter Koronarsyndrome und die Steuerung der Herzinsuffizienztherapie mit Hilfe des *Brain natriuretic peptide* sowie des *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (Eschenhagen & Blankenberg, 2013; Völzke et al., 2013a). Eine breitere Anwendung setzt jedoch noch ein deutlich verbessertes Verständnis der komplexen Zusammenhänge zwischen Genomveränderungen und dem klinischen Phänotyp kardiovaskulärer Krankheiten voraus (Eschenhagen & Blankenberg, 2013; Völzke et al., 2013a). Im Rahmen der *SHIP*-Studie (s. Kap. 9.1) konnten bereits genetische und metabolische Risikofaktoren zur Ausprägung von Bluthochdruck identifiziert und ein entsprechendes Vorhersagemodell erstellt werden (Völzke et al., 2013b).

Viele der derzeit bekannten monogen erblichen Krankheiten (s. Kap. 5.1) sind Stoffwechselstörungen. Nur für eine begrenzte Anzahl von ihnen stehen bereits wirksame gezielte Behandlungen zur Verfügung. Die autosomal-rezessiv erbliche Gaucher-Krankheit ist eine seltene Störung des Fettstoffwechsels, die durch einen Ausfall des Enzyms Glukocerebrosidase verursacht wird. Die klinischen Symptome können je nach Subtyp der Krankheit stark variieren, sodass zwischen verschiedenen Therapieoptionen wie beispielsweise der Enzymerersatztherapie (Weinreb et al., 2002) oder Substratinhibitionstherapie (McEachern et al., 2007) entschieden werden muss. Der kurz nach der Geburt auftretende neonatale Diabetes mellitus konnte auf verschiedene genetische Defekte zurückgeführt werden, die wahrscheinlich individuelle therapeutische Eingriffe erfordern (Greeley et al., 2010). Kürzlich wurde ein Medikament zur zielgerichteten Therapie eines seltenen Subtyps der rezessiv erblichen Zystischen Fibrose

(Mukoviszidose) zugelassen (Antunovic et al., 2013; Davis et al., 2012).¹⁶

Ähnliche Fortschritte könnten bald auf dem Gebiet der Augenheilkunde erzielt werden. Die Lebersche kongenitale Amaurose (LCA) wird durch eine Funktionsstörung des Pigmentepithels der Netzhaut hervorgerufen, die eine starke Sehbeeinträchtigung bis zur Blindheit zur Folge hat. Bei etwa 15 Prozent der Betroffenen liegt ein erblicher Defekt im *RPE65*-Gen vor und klinische Studien geben Anlass zur Hoffnung, dass diese und weitere monogene Formen der LCA-Erkrankung gentherapeutisch behandelt werden können (Sahel & Roska, 2013). Vergleichbare Fortschritte zeichnen sich in präklinischen Studien zur Gentherapie bei einer bestimmten Form der Retinopathia pigmentosa ab (Michalakakis et al., 2014).

In der Neurologie sollen molekularbiologische Analysen Wege für die frühzeitige Diagnose und Differenzierung unterschiedlicher Formen von Demenz eröffnen (Albert et al., 2011; Bateman et al., 2012; Jahn et al., 2011). Eine frühzeitige und präzise Diagnose molekularer Ursachen einer langsam fortschreitenden Erkrankung wie M. Alzheimer ist der erste notwendige Schritt zur Entwicklung einer Therapie bzw. von Präventionsmaßnahmen (Debré et al., 2012; Langbaum et al., 2013). Für die X-chromosomal-rezessiv erbliche Duchenne-Muskeldystrophie sind zahlreiche pathogene Mutationen im Dystrophin-Gen bekannt. Therapeutisch wird an unterschiedlichen Strategien zur gezielten Korrektur des Genproduktes gearbeitet (Andaloussi et al., 2012; Seto et al., 2012). Es ist bereits möglich, bei bestimmten Mutationen durch Korrektur des RNA-Spleißens (s. Kap. 2.3) die schwere frühmanifeste Form der Krankheit in eine milde spätma-

nifeste Form umzuwandeln und somit die Lebenserwartung der Patienten im Schnitt um Jahrzehnte zu verlängern (van Ommen & Aartsma-Rus, 2013). Interessanterweise ist Heterozygotie für Mutationen, die das Gaucher-Syndrom verursachen, mit einem Risiko von 30 Prozent verbunden, bis zum 80. Lebensjahr eine Parkinson-Krankheit zu entwickeln (Böttcher et al., 2013). Diese und weitere Erkenntnisse über die Rolle bestimmter Genvarianten bei der Ausprägung der Parkinson-Krankheit könnten neue Strategien zur Entwicklung zielgerichteter Therapien eröffnen (MacLeod et al., 2013; Zheng et al., 2010).

In der Therapie der häufigen rheumatoiden Arthritis nimmt die Verwendung monoklonaler Antikörper, die spezifisch an den sogenannten Tumornekrose-Faktor (TNF) binden, seit ihrer ersten Zulassung im Jahr 1996 stetig zu. Die Nebenwirkungen und Kosten der Therapie sind sehr hoch und es sprechen nicht alle Patienten darauf an. Vor kurzem wurden erste Biomarkerkandidaten, z. B. bestimmte Antikörper, identifiziert, die diejenigen Patienten identifizieren könnten, welche auf eine Therapie mit diesen Medikamenten ansprechen (Simsek, 2012). Auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Sklerodermie, gibt es aussichtsreiche Ansätze, insbesondere eine Reihe genetischer Biomarkerkandidaten, für die Entwicklung einer zielgerichteten Diagnostik und Therapie (Assassi et al., 2013).

Auch für die Indikationsstellung von Cochlea-Implantaten bei einer angeborenen Gehörlosigkeit spielt die genetische Diagnostik bereits eine bedeutende Rolle (Brown & Rehm, 2012; Yang et al., 2012; Žak, 2011). Weiterhin wird erwartet, dass bildgebende Verfahren in Verbindung mit 3D-Drucker-Technologie und hochentwickelten Materialstoffen in Zukunft die Herstellung maßgeschneiderter Implantate deutlich vereinfachen und verbessern werden (Zopf et al., 2013).

¹⁶ Für die Zulassung dieses Wirkstoffs (Ivacaftor) durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA war in Phase III der klinischen Studie die Teilnahme von 213 Patienten ausreichend (FDA, 2013). Ivacaftor gilt als ein Vorzeigebeispiel für die Pharmakogenomik.

6.5 Fazit

Eine steigende Anzahl validierter genetischer Parameter lässt die Voraussage von Nebenwirkungen bzw. das therapeutische Ansprechen auf bestimmte Therapien zu. Wegen unzureichender Datenlage im Sinne prospektiver klinischer Studien werden gegenwärtig nur wenige Arzneistoffe nach einem vorausgehenden genetischen Test verschrieben. Dies liegt unter anderem daran, dass die Arzneimittelwirkung, insbesondere bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen, in der Regel von einer hohen Anzahl teils noch unzureichend verstandener genetischer, phänotypischer und exogener Faktoren abhängt. In der Onkologie ist ein fundamentaler Wandel in Richtung zu einer Individualisierten Medizin im Gange. Die Hoffnung ist groß, dass ein vertieftes Verständnis der molekularen Mechanismen der Tumorentstehung es ermöglicht, weitere wirksame und zielgerichtete Medikamente zu entwickeln. Diese Medikamente sind in der Regel mit geringeren Nebenwirkungen verbunden als konventionelle, weniger spezifische Behandlungen. Zielgerichtete Substanzen wie die Tyrosinkinase-Inhibitoren werden im Hinblick auf die Vermeidung von Resistenzbildung weiterentwickelt. Die Erforschung immunotherapeutischer Verfahren, wie die Tumorzellvaksinierung und krebszellbindende Antikörper, sollte weiter vorangetrieben werden.

Neben Fortschritten in der Onkologie gibt es in der molekularen Diagnostik übertragbarer Erkrankungen wie HPV, HIV und Hepatitis C ähnliche Entwicklungen. Unter Berücksichtigung des viralen Genotyps und weiterer Patientenparameter können präzise Prognosen erstellt und strategische Therapieentscheidungen getroffen werden. In der Kardiologie, Rheumatologie, Neurologie und der Behandlung monogener erblicher Stoffwechselerkrankungen sind bereits Ansätze zielgerichteter molekularer Therapien erkennbar.

7 Ethische Grundlagen und rechtliche Rahmenbedingungen

Ethik und Recht müssen die komplexen Zusammenhänge und Konsequenzen der Individualisierten Medizin berücksichtigen. Dies könnte dadurch erleichtert werden, dass sich die Individualisierte Medizin schrittweise entwickeln wird. So ließen sich wichtige Prinzipien modellhaft anhand konkreter Konstellationen ableiten. Humangenetische Daten finden in ständig steigendem Ausmaß Eingang in die medizinische Praxis. Den Umgang mit diesen Daten regelt das Gendiagnostikgesetz (GenDG) besonders sorgfältig. Darüber hinaus haben Stellungnahmen der Akademiengruppe (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2010), des Deutschen Ethikrats (Deutscher Ethikrat, 2013) sowie der EURAT-Projektgruppe (Marsilius-Kolleg, 2013) auf wichtige Gesichtspunkte hingewiesen, die bei der Prädiktion von Krankheitsneigungen in Betracht zu ziehen sind. Sie haben für die Praxis der Individualisierten Medizin gewissermaßen Pilotcharakter.

7.1 Grundproblematik beim Umgang mit prädiktiven Informationen

Humangenetische Untersuchungen, seien es DNA-Analysen, Familienanamnese oder körperliche Untersuchungen, sind, soweit sie zur Prädiktion eingesetzt werden, aus ethischer Sicht gleich zu beurteilen. Die Familienanamnese ist schon lange fester Bestandteil der medizinischen Praxis, ohne dass dies im Allgemeinen als moralisches Problem aufgefasst wird. Daher ist es erstaunlich, dass im Gegensatz dazu direkte DNA-Analysen als moralisch problematisch gelten. Häufig wird dabei den „Genen“ in der öffentlichen Meinung

ein wesentlich größerer Einfluss auf die menschliche Persönlichkeit zugetraut als wissenschaftlich belegt werden kann. Die breite Anwendung von genetischen, vor allem prädiktiven Informationen im Gesundheitswesen hat allerdings eine Reihe moralisch bedeutsamer Voraussetzungen und Konsequenzen (Bartram et al., 2007; Thompson & Chadwick, 1999). Diese ergeben sich einerseits aus den Methoden zum Erwerb der Informationen, andererseits aus dem zusätzlichen Beratungsbedarf, den Verhaltensanforderungen und möglichen Belastungen, die aus der Kenntnis bestimmter Untersuchungsergebnisse resultieren können. Entsprechende Überlegungen gelten auch für Wissen um nichtgenetische Patienteninformationen, soweit diese für prädiktive Zwecke dienlich sein können.

Zu den ethisch-rechtlich relevanten Fragen der Individualisierten Medizin gehören auch Grenzfälle der Patientenautonomie hinsichtlich der informationellen Selbstbestimmung (s. Kap. 7.5). Bislang sind Informationen, die mit dem ärztlichen Behandlungsprozess einhergehen, durch die Schweigepflicht der Ärzte weitgehend geschützt. Im Zeitalter der digitalen Informationstechnologie und aufgrund des rapide anwachsenden humangenetischen Wissens, durch das immer mehr personenbezogene medizinische Daten generiert werden können, nehmen die Bedeutung und Sensibilität dieser Informationen neue Dimensionen an. Im Folgenden wird diskutiert, inwieweit im Hinblick auf den Datenschutz und das Informationsrecht im Einzelfall in der Praxis der Individualisierten Medizin Probleme auftreten könnten.

7.2 Chancen und Risiken von prädiktiven Informationen

Nach einer immer noch verbreiteten Vorstellung ist das Handeln des Menschen durch sein Genom ursächlich bestimmt. Diese Auffassung wird als „genetischer Determinismus“ bezeichnet und hätte – wenn sie zuträfe – bedeutsame Konsequenzen: Überlegungen zur moralischen und legislatorischen Handlungsregulierung wären in diesem Zusammenhang sinnlos, denn an ein Wesen, das ganz oder teilweise determiniert ist, können insoweit keine Aufforderungen mit dem Anspruch auf sinnvolles Handeln gerichtet werden (Gethmann & Thiele, 2008). Weiterhin würde auch die Kenntnis des determinierenden Genoms Möglichkeiten für die Manipulation bestimmter Handlungsweisen, wie beispielsweise des Konsumverhaltens, eröffnen.

Wenn keine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen vorliegt (z. B. geistige Behinderung, Demenz), gilt nach heutigem Wissensstand jedoch in der Regel ein „genetischer Probabilismus“, d. h. unser Denken und Handeln wird zum großen Teil durch eine Reihe von Mechanismen gesteuert, die der Genetik nachgeschaltet sind. Das Zusammenspiel von Genen, Lernen und Umwelteinflüssen ist so komplex, dass es nicht in absehbarer Zeit, wenn überhaupt jemals, erfasst werden kann. Daher sind Zweifel angebracht, dass Voraussagen zum Entscheidungsverhalten einer Person möglich sind (Turkheimer et al., 2014). Vor diesem Hintergrund verlieren die Risiken bei der Weitergabe prädiktiver Informationen einen Großteil ihrer Dramatik, weil legitime oder illegitime Wissenserwerber nicht automatisch Möglichkeiten gezielter Manipulation erlangen. Daher sollten den Risiken des Wissenserwerbs unbedingt die großen Chancen gegenübergestellt werden, die darin liegen, dass das betroffene Individuum, beispielsweise durch Kenntnis beeinflussbarer gesundheitlicher Risiken, profitieren kann.

Die Risiko-Chancen-Abwägung einer zunehmenden Einbeziehung genetischer und weiterer Parameter im Sinne der Individualisierten Medizin kann allerdings nicht für jedes Individuum allein geführt werden; verbindliche Regulierungen für die Bevölkerung sollten vielmehr auf kollektiver Ebene entwickelt werden. Viele Probleme in diesem Bereich haben allerdings die dilemmatische Struktur, dass das Individuum einerseits den Schutz seiner prädiktiven Informationen bis zu seinem Recht, nicht informiert zu werden (s. Kap. 7.6) sichergestellt sehen möchte, andererseits die Interessen des Kollektivs an der Erforschung einer möglichst hohen Anzahl klinischer Daten für den wissenschaftlich-medizinischen Fortschritt zu wahren sind. Die hierdurch erkennbaren Konflikte sind nur zu vermeiden, wenn die Patienten umfassend über die möglichen Konsequenzen der Untersuchung in Kenntnis gesetzt und ihre prädiktiven Daten gegen unberechtigte Dritte abgeschirmt werden.

Anreize für den Missbrauch prädiktiver Informationen bestehen unter anderem darin, dass die Kommerzialisierung entsprechender Tests ökonomisch vielversprechend erscheint. Dabei spielt vor allem die Anwendung im Versicherungswesen, auf dem Arbeitsmarkt und bei der Einrichtung von Biobanken eine Rolle (s. Kap. 7.8). Zahlreiche und zum Teil unseriöse Dienstleister bieten bereits im Internet mit sogenannten *direct-to-consumer*-Tests die genetische Untersuchung bereitzustellender Proben an. Dies ist problematisch, da in der Regel die Herkunft und Entnahme der eingeschickten Proben nicht kontrolliert werden kann und die Grundlagen prädiktiver Auskünfte durch die Unternehmen nicht transparent sind, da sie nicht der erforderlichen allgemeinen Qualitätskontrolle unterliegen. Es wurde gezeigt, dass selbst namhafte Anbieter sehr unterschiedliche relative Krankheitsrisiken für die Einzelperson berechnen (Imai et al., 2011). Vor allem aber kann eine kompetente geni-

sche bzw. medizinische Beratung für den Kunden nicht gewährleistet werden. Dies ist auch bedeutsam, da es bei der DNA-Sequenzierung häufig zu falsch positiven bzw. falsch negativen Befunden kommen kann. Auch der Datenschutz ist nicht gewährleistet. Mit Sorge werden daher unseriöse internetbasierte Angebote zur genetischen Analyse von Verbraucherproben und mitgelieferten Phänotyp-Informationen gesehen, deren Ergebnisse eventuell aufgrund kommerzieller Anreize missbräuchlich verwertet werden. Derartige Entwicklungen können nur durch die adäquate Aufklärung von Patienten zur Stärkung von deren Eigenverantwortung und durch möglichst international konsensfähige Vereinbarungen beherrscht werden. In diesem Zusammenhang kann auf die Empfehlungen der Leopoldina (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2010), des Deutschen Ethikrats (Deutscher Ethikrat, 2013) und der EASAC (Fears & ter Meulen, 2013) zum Umgang mit *direct-to-consumer*-Tests verwiesen werden.

Grundsätzlich gibt es keine einfachen Lösungen wie ein generelles Verbot oder eine generelle Erlaubnis für die Weitergabe prädiktiver Informationen. Die Maxime sollte vielmehr lauten, einerseits etwaige Risiken für die Betroffenen durch rechtliche Regelungen zu minimieren, aber andererseits die Nutzung sich bietender Chancen zu maximieren. Dies gilt auch im Hinblick auf die rechtliche Regulierung von Datenerhebung, Datenverwendung und Datensicherung zum Zwecke der Forschung sowie für die Anwendung in der individualisierten Medizin.

7.3 Erhebung von und Umgang mit prädiktiven Informationen

Für die Individualisierte Medizin ist es unerlässlich, die im klinischen Kontext ermittelten Informationen längerfristig zu speichern. Dies hat den Vorteil, dass

insbesondere Genomdaten nur einmal erhoben werden und dann für alle weiteren Behandlungsprozesse und im Rahmen einer Zieldiagnostik für Familienangehörige bei einer genetisch bedingten Erkrankung zur Verfügung stehen. Auch für wissenschaftliche Zwecke ist es von erheblicher Bedeutung, die einmal ermittelten Daten und die damit in Zusammenhang stehenden Ergebnisse für Assoziationsstudien (s. Kap. 2.1) sowie für die Entwicklung und Validierung neuer Diagnostika und Therapien (s. Kap. 4) dauerhaft und möglichst barrierefrei, z. B. in öffentlichen Forschungsdatenbanken, verfügbar zu haben.

Genetische Informationen werden bereits juristisch nicht wie „normale“ medizinische Daten behandelt, weil sie grundsätzlich mit dem Risiko sozialer, ethnischer und eugenischer Diskriminierung und Stigmatisierung verbunden sind (McClellan et al., 2013). Zudem sind genetische Informationen in bestimmten Grenzen unveränderlich und haften dem Individuum ein Leben lang an. Weiterhin können sie auch Bedeutung für genetisch verwandte Personen haben (Drittbetroffenheit) und sind im Hinblick auf den Umfang und die Bedeutung der von ihnen ableitbaren Informationen oft nicht hinreichend abschätzbar. Zukünftig werden wohl auch für phänotypische und epigenetische Informationen (s. Kap. 2.2) ähnliche Überlegungen gelten.

Die gesetzlichen Voraussetzungen für genetische Untersuchungen, den Umgang mit den dabei gewonnenen Proben und den daraus resultierenden Daten zu medizinischen Zwecken sind in Deutschland im GenDG geregelt. Das GenDG trat am 1. Februar 2010 in Kraft und ist für den von ihm umfassten Anwendungsbereich wohl als Spezialregelung anzusehen. Die Akademiengruppe hat bereits 2010 kritisch zu den Inhalten des GenDG hinsichtlich der prädiktiven genetischen Diagnostik Stellung bezogen (Nationale Aka-

demie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2010). Das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) bzw. die Landesdatenschutzgesetze finden neben dem GenDG ergänzend Anwendung, soweit das GenDG keine bzw. keine abschließende Regelung trifft. Auch bei der Bestimmung des Anwendungsbereichs des GenDG im Hinblick auf die Individualisierte Medizin können sich eine Reihe juristischer Probleme ergeben. So definiert das GenDG in § 3 Nr. 1 den Begriff der „genetischen Untersuchung“ als eine auf den Untersuchungszweck gerichtete genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften oder eine auf den Untersuchungszweck gerichtete vorgeburtliche Risikoabklärung. Wie sich aus § 3 Nr. 2 GenDG ergibt, ist die genetische Analyse auf labortechnische Untersuchungsmethoden beschränkt. Beispielsweise werden daher nachgeburtliche Phänotyp-Untersuchungen nicht vom GenDG erfasst.

Genetische Analysen zu Forschungszwecken werden ausdrücklich nicht vom GenDG erfasst, da nach Ansicht des Gesetzgebers kein spezifischer Regelungsbedarf in Bezug auf die Forschung mit genetischen Daten und Proben besteht, sondern allenfalls in Bezug auf die Forschung im Allgemeinen. Problematisch ist dabei zum einen, was nach dem GenDG genau unter dem Begriff „Forschung“ zu verstehen ist (vgl. Sosnitza & Op den Camp, 2011), zum anderen kann die Abgrenzung zwischen einer genetischen Untersuchung zu Forschungszwecken und einer solchen zu medizinischen Zwecken im Einzelfall schwierig sein. Insoweit ist es möglich, dass sich bei der Forschung an Proben auch Erkenntnisse mit schwerwiegender medizinischer Relevanz für den Spender ergeben, deren Konsequenzen vorab geregelt werden müssen (s. a. Kap 7.8.3). Sofern der betroffenen Person die medizinisch relevanten Ergebnisse mitgeteilt werden sollen, scheint eine entsprechende Anwendung der Regelungen des GenDG sinnvoll, soweit diese nachträglich noch erfüllbar sind. Dies betrifft insbesondere die Rege-

lungen zur genetischen Beratung und zur Mitteilung der Untersuchungsergebnisse (vgl. Stockter, 2012; GenDG, § 2, Rn. 32; Vor §§ 7 ff. Rn. 5).

7.4 Rechtliche Konflikte bei der Tumordiagnostik

„Genetische Eigenschaften“ sind laut § 3 Nr. 4 GenDG ererbte oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen. Daraus folgt, dass im Rahmen einer Tumorthherapie das GenDG keine Anwendung findet, wenn die genetische Untersuchung nur auf die nachgeburtlich erworbenen Eigenschaften abzielt, die für die Tumorerkrankung (mit)verantwortlich sind. Es kann jedoch schwierig sein, im Vorfeld, z. B. der diagnostischen genetischen Untersuchung, Kenntnis darüber zu erlangen, ob es sich um eine ererbte bzw. vorgeburtlich erworbene oder um eine nach der Geburt erworbene krankheits(mit)verursachende Mutation handelt.

Weiterhin unterscheidet das GenDG zwischen prädiktiven und diagnostischen genetischen Untersuchungen (§ 3 Nr. 6 bis Nr. 8 GenDG), wobei unterschiedliche rechtliche Anforderungen an die jeweilige Datenerhebung gestellt werden. Aufgrund der bestehenden Chancen und gleichzeitigen Risiken prädiktiver genetischer Untersuchungen (s. Kap. 5) werden für diese erhöhte Anforderungen an die Durchführung gestellt. Dazu gehören z. B. die Notwendigkeit einer genetischen Beratung vor und nach der Untersuchung (§ 10 Abs. 2 GenDG) sowie ein qualifizierter Arztvorbehalt (§ 7 GenDG). Problematisch wird diese Unterscheidung, wenn diagnostische Befunde gleichzeitig prädiktive Aussagekraft besitzen. Hier sind z. B. erbliche Mutationen in krebserregenden Genen (z. B. *BRCA1* oder *BRCA2*; s. Kap. 3.2 und Kap 6.2) zu nennen, die bei der prognostischen und pharmakogenetischen Untersuchung symptomatischer Tumor-

erkrankungen herangezogen werden und gleichzeitig hohe Risiken zur Entwicklung weiterer Tumorerkrankungen anzeigen können. Es ist wahrscheinlich, dass die Grenzen zwischen Diagnostik und Prädiktion bei umfassenden Patientenuntersuchungen in der Individualisierten Medizin sehr häufig nicht mehr klar zu ziehen sein werden (Chen et al., 2012).

7.5 Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung

Das Grundrecht auf informationelle Selbstbestimmung wird als Fortentwicklung des allgemeinen Persönlichkeitsrechts aus Art. 1 Abs. 1 i. V. m. Art. 2 Abs. 1 GG verstanden. Es schützt die Freiheit jeder Person, über die Erhebung und Verwendung ihrer persönlichen Daten selbst zu entscheiden (BVerfGE 65, 1, 43). Genetische Informationen zählen zu diesen persönlichen Daten. Für sie gelten die im Grundrechtsschutz gegebenen Abwehrrechte und Ansprüche im Verletzungsfall. So kann der Einzelne im Rahmen der Abwehrrechte verlangen, dass genetische Informationen über ihn ohne seine Einwilligung weder gesammelt noch gespeichert und verwertet werden. Entsprechend schreibt das GenDG in § 8 Abs. 1 S. 1 und 2 vor, dass die betroffene Person in die Gewinnung und Untersuchung genetischer Proben zuvor ausdrücklich und schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person einwilligt. Dies beinhaltet einerseits auch eine Entscheidung dahingehend, in welchem Umfang die genetische Untersuchung stattfinden soll und in welchem Umfang die Person die Untersuchungsergebnisse zur Kenntnis gebracht haben möchte bzw. in welchem Umfang die Ergebnisse zu vernichten sind. Auf der anderen Seite hat die betroffene Person das Recht, ihre Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person mit Wirkung *ex nunc* zu widerrufen (§ 8 Abs. 2 S. 1 GenDG) und damit die genetische Un-

tersuchung bzw. Analyse abubrechen, was auch die Vernichtung der Ergebnisse der genetischen Untersuchung zur Folge hat (§ 12 Abs. 1 S. 4 i. V. m. S. 2 Nr. 2 und § 13 Abs. 1 S. 2 GenDG).

Voraussetzung für eine wirksame, sogenannte informierte Einwilligung (*informed consent*) ist, dass Patienten durch den verantwortlichen Arzt umfassend über Art, Bedeutung und Tragweite genetischer Untersuchungen aufgeklärt werden (vgl. auch § 9 Abs. 1 S. 1 GenDG). Da im Rahmen der Individualisierten Medizin das Spektrum und die Erklärungsweite möglicher Untersuchungen und Therapien deutlich zunehmen, wachsen entsprechend auch der Beratungsbedarf und die Anforderungen an die Aufklärungsinhalte, um weiterhin eine informierte Einwilligung zu ermöglichen. Dies erschwert zunehmend die praktische Umsetzung und Einhaltung der ärztlichen Aufklärungspflicht, z. B. bei Erwägung einer pharmakogenetischen Therapie durch den Allgemeinmediziner. So ist etwa nach § 9 Abs. 2 Nr. 1 GenDG die betreffende Person u. a. auch über die im Rahmen des jeweiligen Untersuchungszwecks erzielbaren Ergebnisse aufzuklären, einschließlich der Bedeutung der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung. Dies kann insbesondere bei der Verwendung der DNA-Chiptechnologie oder der Exomsequenzierung (s. Kap. 5.5) aufgrund der Vielzahl der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften und möglichen Zusatzbefunde bzw. mit Ergebnissen verbundenen Unsicherheiten zu erheblichen Problemen führen. Eine adäquate Aufklärung und Beratung als Grundlage einer autonomen und selbstbestimmten Entscheidung dürfte hier schon wegen der großen Menge der relevanten Informationen zu einer Überforderung der betreffenden Person führen. Für eine weiterführende Behandlung dieser Problematik und den dazu entwickelten Lösungsansätzen kann auf

die Stellungnahmen des Deutschen Ethikrats (Deutscher Ethikrat, 2013), der EURAT-Projektgruppe (Marsilius-Kolleg, 2013) und der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2013) verwiesen werden.

7.6 Das Recht des Patienten, nicht informiert zu werden

Das Wissen um Krankheitsrisiken kann für den Betroffenen erhebliche Vorteile und Erleichterungen, aber auch folgenschwere Belastungen mit sich bringen (Eberbach, 2010, 2011; Kersten, 2011; Olberg, 2012; Woopen, 2011). Ein einleuchtendes Beispiel für eine solche Belastung ist die Prädiktion einer unheilbaren monogen erblichen Krankheit, da die zugrunde liegende Mutation mit an Gewissheit grenzender Wahrscheinlichkeit zur Ausprägung der Erkrankung führt. In diesem Fall würde der Patient in die Lage eines „gesunden Kranken“ versetzt werden. Auch die Kenntnis von Krankheitsrisiken, die mehr oder weniger hoch sind, kann Menschen psychisch sehr stark belasten. Daher wird jedem Individuum ein Recht, nicht informiert zu werden, das sogenannte Recht auf Nichtwissen, zugestanden. Dies zu verwirklichen, kann in der Praxis der Individualisierten Medizin erhebliche Konflikte mit sich bringen.

Wie bereits in Kapitel 7.3 angesprochen, lässt eine gewisse genetische Wahrscheinlichkeit für eine Merkmalsausprägung häufig auch Rückschlüsse bei genetisch verwandten Personen zu (eingehend diskutiert in Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2010). Auch wenn deren Recht auf Nichtwissen möglichst zu schützen ist, so wird im Konfliktfall grundsätzlich dem Recht auf Wissen des direkt Betroffenen Vorrang gegeben. Dies gilt insbesondere, wenn sich Patienten in einer vermeintlichen Notlage befinden (z.B. bei erb-

lichem Brustkrebs) und sich möglichst frühzeitig auf das Risiko einer manifesten Erkrankung einstellen möchten. Im Falle einer pharmakogenetisch bedingten Unverträglichkeit eines Medikaments (s. Kap. 6.1) wäre es auch im Interesse der Verwandten, von dem Risiko zu erfahren und gegebenenfalls sich selbst einem Test zu unterziehen. Gleiches gilt für die prädiktive Diagnose heilbarer bzw. abwendbarer Krankheiten. Das GenDG normiert zumindest für den Fall einer vermeidbaren oder behandelbaren Erkrankung in § 10 Abs. 3 S. 4, dass die genetische Beratung der betreffenden Person eine Empfehlung dahingehend umfasst, dass sie auch ihrerseits der genetisch verwandten Person eine genetische Beratung empfiehlt. Handelt es sich dagegen um eine nicht behandelbare Krankheit, so wird dem Recht der untersuchten Person auf Geheimhaltung sowie dem Recht auf Nichtwissen des genetisch Verwandten der Vorrang eingeräumt. Konflikte können sich für den behandelnden Arzt dann ergeben, wenn die betreffende Person der genetisch verwandten Person, die damit vor gesundheitlichem Schaden bewahrt werden könnte, eine solche Empfehlung einer genetischen Beratung verweigert. Zwar käme für den Fall, dass der Arzt die genetisch verwandte Person selbständig und ohne Einwilligung des Betroffenen informiert, grundsätzlich eine Rechtfertigung unter dem Gesichtspunkt des (rechtfertigenden) Notstands nach § 34 StGB in Betracht. Hiergegen spricht jedoch, dass der Gesetzgeber in § 10 Abs. 3 S. 4 GenDG eine abschließende Interessenbewertung vorgenommen hat. Deshalb kann man letztlich nur die Forderung an den Gesetzgeber richten, hier korrigierend einzugreifen (Heyers, 2009).

Die Drittbezogenheit genetischer Daten kann auch zu weiteren Konflikten führen, z.B. bei der freiwilligen Weitergabe der genetischen Daten, etwa an Arbeitgeber oder Versicherer, da damit indirekt auch die Rechte von genetisch

verwandten Personen beeinträchtigt werden könnten. Man könnte hier zwar die Normierung des Erfordernisses einer gemeinsamen Einwilligung aller Betroffenen erwägen (Wasserloos, 2005), allerdings dürfte dies rechtlich nur schwer durchsetzbar und auch wenig praktikabel sein. Das GenDG schreibt insoweit bislang nur vor, dass Versicherungsgeber diese Daten nicht für die Beurteilung von Verwandten verwenden dürfen. Fraglich bleibt dabei allerdings, ob die Daten in der Praxis nicht dennoch Berücksichtigung finden.

Die Wahrung des Rechts auf Nichtwissen stößt im Einzelfall auch auf erhebliche Probleme in der Arzt-Patienten-Beziehung, da der Arzt mitunter die Belastbarkeit eines Patienten beurteilen muss, um zu entscheiden, welche prädiktiven Informationen er dem betreffenden Patienten zumuten kann. In der Regel steht nur der Hausarzt in dem dafür notwendigen Vertrauensverhältnis zu seinen Patienten, verfügt aber selten über das spezielle Wissen, um sie über die zahlreichen möglichen Konsequenzen prädiktiver genetischer Befunde beraten zu können. Auch sind Situationen denkbar, in denen sich der Arzt im Konflikt zwischen dem Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen befindet (Duttge, 2010), z. B. wenn der Patient einerseits über gesundheitliche Risiken seiner medizinischen Behandlung im Rahmen des *informed consent* aufgeklärt werden muss, gleichzeitig aber zusätzlich aufkommende negative Informationen über seinen Gesundheitszustand ausdrücklich nicht wünscht. In diesem Fall muss der Arzt den Patientenwunsch nach dem GenDG respektieren, gerät aber unter Umständen gleichzeitig in Kollision mit der ärztlichen Fürsorgepflicht, weil er keine entsprechende Therapie einleitet. Es ist fraglich, ob dies auch dann die optimale rechtliche Lösung des Problems ist, wenn das Leben des Patienten von der Entscheidung betroffen wäre.

7.7 Rechte und Pflichten der Ärzte sowie nichtärztlicher Fachkräfte

Aufgrund der mitunter schwerwiegenden Konsequenzen genetischer Untersuchungen sieht das GenDG für diese einen weitgehenden Arztvorbehalt vor (§ 7 Abs. 1 und 3 GenDG), damit Patienten eine angemessene Erläuterung durch den verantwortlichen Arzt erfahren. Es ist zu erwarten, dass schon in naher Zukunft häufiger eine Gesamtgenomsequenzierung und die begleitende Beratung von Patienten gewünscht werden (s. a. Kap. 5.5). Dabei wird wahrscheinlich wegen der verschiedenen fachlichen Kompetenzen zunehmend eine Arbeitsteilung und Teamarbeit zwischen den verantwortlichen Ärzten und den für die Sequenzierung sowie bioinformatischen Auswertungen zuständigen Zentren erforderlich sein. Selbst wenn sie sich nach § 7 GenDG qualifiziert haben, so werden beispielsweise die Hausärzte mit einer umfangreichen Beratungsaufgabe schon allein aus zeitlichen Gründen überfordert sein. In den relevanten Weiterbildungscurricula der Ärzte zum Fachärzterwerb sollten molekularmedizinische Inhalte und die anderen Bereiche der Individualisierten Medizin verstärkt berücksichtigt werden. Dazu gehört auch die Kenntnis der Prinzipien bioinformatischer Analysen, da computerbasierte Analysen in der Individualisierten Medizin eine große Rolle spielen werden. In diesem Bereich werden in Zukunft nicht-ärztliche Fachkräfte eine wichtige Aufgabe haben. Sie müssen in einem ständigen Austauschprozess mit Ärzten stehen und den Beratungs- sowie Entscheidungsprozess kennen. In diesem Zusammenhang sollte auch berücksichtigt werden, dass prädiktive Aussagen nicht immer in einem Krankheitskontext stehen müssen.

Die Individualisierte Medizin wird – wenn auch in Grenzen – mit einer Verlagerung der Verantwortung und Entscheidungsgewalt einhergehen, die unweigerlich ethisch und rechtlich relevante

Konsequenzen nach sich ziehen wird. Zu bedenken sind hier beispielweise die therapieleitende Erhebung und Auswertung von Genomdaten durch das Personal in Sequenzierzentren. Daher bedürfen einbezogene nichtärztliche Wissenschaftler einer rechtlichen Absicherung. Dazu gehört das Recht, vor Gericht die Herausgabe von Informationen, die ihnen im Rahmen der Untersuchung bzw. Behandlung anvertraut wurden, zu verweigern. Die EURAT-Projektgruppe schlägt in ihrer Stellungnahme u. a. eine Ergänzung des Kreises der Zeugnisverweigerungsberechtigten nach § 53 Strafprozessordnung (StPO) vor (Marsilius-Kolleg, 2013). Weiterhin hat sie einen Verhaltenskodex für nichtärztliche Wissenschaftler in Anlehnung an den Standesethos der Ärzte entwickelt, der u. a. durch eine Selbstverpflichtung die illegitime Weitergabe von Daten an Dritte verhindern soll. Diese Vorschläge bilden eine gute Verfahrensgrundlage für zukünftige Regelungen und sind nicht nur für genetische Untersuchungen beispielhaft.

7.8 Besondere Handlungskontexte

7.8.1 Klinische Studien, Zulassung, Umsetzung

Eine Stratifizierung im Rahmen der individualisierten Medizin ermöglicht eine Reduktion der Patientenzahlen in klinischen Studien (s. Kap. 4). Dies hat zur Folge, dass Medikamente nur für jenen Personenkreis mit der entsprechenden molekularen Zielstruktur zugelassen werden können, an dem das betreffende Medikament in der Phase-III-Studie tatsächlich getestet wurde (Kollek et al., 2004). Wenn der pharmakogenetische Zusammenhang empirisch eindeutig belegt ist, sollte auch die Verschreibung dieser Medikamente rechtsverbindlich an einen vorher durchzuführenden pharmakogenetischen Test geknüpft werden. Eine Ausnahme bleibt immer der prinzipiell zulässige „Heilversuch“, den der Arzt im Rahmen der Therapiefreiheit aus-

nahmsweise und im Einzelfall vornehmen kann. Denkbar ist auch eine unabhängige Anwendung zielgerichteter Arzneistoffe, wenn neue unerwartete Indikationen auftauchen (Sanseau et al., 2012). Darüber hinaus erhält die Nachverfolgung eines neuen therapeutischen Verfahrens im Anschluss an dessen Zulassung (*postmarketing surveillance*) einen besonders hohen Stellenwert, um seltene Nebenwirkungen zuverlässig zu erfassen (Hennen & Sauter, 2005; Kollek et al., 2004).

7.8.2 Ethische Implikationen der Ressourcenallokation

In der Entwicklung individualisierter Therapien wird mitunter die Gefahr gesehen, dass Patienten von einer Behandlung ausgeschlossen werden, weil sie auf der Basis pharmakogenetischer Tests nur eine geringe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Ansprechens haben. Damit würde auf der Basis statistischer Wahrscheinlichkeiten, z. B. die geschätzte Verlängerung der Lebenszeit um wenige Wochen, der Zugang zu möglicherweise lebensrettenden Therapien reglementiert. Auf der anderen Seite ist diese Form von Ressourcenallokation die Voraussetzung für positive wirtschaftliche Effekte (Einspareffekte). Dafür sind zunächst adäquate Ethikkonzepte (z. B. Priorisierungsleitlinien) zu entwickeln (McClellan et al., 2013).

Individualisierte Verfahren müssen nicht immer die Heilung der Krankheit ermöglichen, sondern sind auch erfolgreich, wenn die Linderung von Symptomen und die Verzögerung des Voranschreitens der Krankheit erreicht sind. Insbesondere in der Onkologie und Virologie ist ein solcher Trend der „individualisierten Chronifizierung“ zu beobachten. Gute Beispiele sind die sequenziellen Therapien beim Bronchialkarzinom oder HIV, die jeweils bei auftretenden Rückfällen individuell adaptiert werden. Wenn die verfügbaren Wirkstoffarsenale weiter zunehmen – wovon auszugehen ist – kann diese Strategie

gie in Zukunft auch bei der Behandlung zahlreicher weiterer Erkrankungen angewandt werden. Dadurch werden zusätzliche lebenswerte Jahre mit der Krankheit ermöglicht, gleichzeitig könnten die langwierigen kostenintensiven Therapien aber auch zu einer untragbaren finanziellen Belastung für die Solidargemeinschaft werden. Auch hier sind neue Ethikkonzepte unabdingbar, wobei neben den Krankenkassen und Ärzten bzw. Ethikkommissionen auch Patientenorganisationen in die Entscheidungsprozesse einbezogen werden sollten. Letztere besitzen in der Regel eine hohe Kompetenz, primäre Erfahrungen mit den Erkrankungen und auch großes Interesse an der Durchsetzung wirksamer Therapien.

7.8.3 Ethische Überlegungen zu Biobanken

Biobanken spielen eine zentrale Rolle für den Fortschritt der medizinischen Forschung und damit einhergehend für die Individualisierte Medizin (s. Kap. 2.9). Um die Persönlichkeit des Spenders einer Probe zu Forschungszwecken zu schützen, sollte sowohl die Weitergabe als auch die Auswertung von Daten geregelt werden. In Deutschland sind die Vorschriften zur Forschung am Menschen und Sicherung persönlicher Daten teilweise deutlich restriktiver als beispielweise in den USA (Langanke et al., 2011). Auch das Recht auf informationelle Selbstbestimmung der Spender sollte im Rahmen der Forschungsvorhaben gewahrt sein. Analysen zu Forschungszwecken werden nicht vom GenDG erfasst (s. Kap. 7.3). Für Erhebung, Speicherung und Verwendung der genetischen Daten gelten die allgemeinen Vorschriften des Bundesdatenschutzgesetzes und der Landesdatenschutzgesetze. Hier entsteht u. a. die in der Praxis bedeutsame Frage, ob im Rahmen von Forschungsvorhaben eine globale Einwilligung (*global consent*, s. a. Deutscher Ethikrat, 2010) des Spenders möglich ist oder ob die Einwilligung auf bestimmte Forschungsvorhaben bzw. Forschungsrichtungen konkretisiert und zeitlich begrenzt sein muss.

Für die uneingeschränkte globale Einwilligung spricht insbesondere der Gesichtspunkt, dass Biobanken auf lange Dauer angelegt sind, sodass das zwischenzeitliche Ableben eines Probenspenders oder ein Wechsel der Forschungsziele häufig vorkommen. Zudem handelt es sich bei den Projekten oftmals um internationale Forschungsvorhaben, bei denen Informationen schnell weitergegeben werden sollen, ohne auf Rückfragen beim Spender angewiesen zu sein. Zum Zeitpunkt einer solchen Einwilligung ist jedoch häufig unklar, welche Informationen zu einem späteren Zeitpunkt aus der Probe gewonnen werden sollen. Daher sollte eine weit gefasste Einverständniserklärung erbeten werden. Mit großer Sorge wird in diesem Zusammenhang die Diskussion um die EU-Datenschutzgrundverordnung gesehen, die zukünftig u. a. eine zu enge und damit für die Forschung sehr kontraproduktive Einwilligungserklärung zur Folge haben könnte.

In Übereinstimmung mit dem Deutschen Ethikrat sprechen sich die Akademien für die Einführung eines spezifischen Biobankgeheimnisses aus, wonach Dritten (z. B. dem Staat) ein Zugriff auf Daten und Proben in Biobanken verboten bleiben sollte (Deutscher Ethikrat, 2010). Eine vollständige Anonymisierung der Daten und Proben dürfte in vielen Fällen nicht möglich oder wünschenswert sein. Die Kodierung muss im Einzelfall auch Rückschlüsse auf den Spender erlauben, sodass dieser seine Einwilligung jederzeit widerrufen, auf Wunsch Informationen über seine genetische oder physiologische Konstitution erhalten oder bei Erkenntnissen mit schwerwiegender medizinischer Relevanz zum Zwecke der Rückmeldung zugeordnet werden kann. In diesem Sinne werden Proben in der Regel pseudonymisiert und der Zusammenhang zwischen ursprünglichem und neuem Namen wird bei einem Treuhänder sicher hinterlegt, sodass eine Zuordnung der Proben und Ergebnisse in einem akuten Fall möglich ist.

In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass jedes Genom einzigartig ist und wohl generell die Möglichkeit bestehen wird, mit einem gewissen Aufwand veröffentlichte genetische Daten einer Person wieder zuzuordnen, insbesondere wenn die genetischen Daten mit weiteren personenbezogenen Informationen gespeichert werden (Gymrek et al., 2013).

7.8.4 Prädiktive Tests in Beschäftigungsverhältnissen

Im Rahmen der Individualisierten Medizin könnten prädiktive Tests in Zukunft auch zu einer Verbesserung des Arbeitsschutzes führen, z. B. dem Schutz von Allergikern vor einer Exposition mit Allergenen. Darüber hinaus sind Situationen denkbar, in denen ein Arbeitnehmer besonders verantwortungsvolle Positionen einnimmt (z. B. Piloten von Verkehrsmaschinen), bei denen sich der Arbeitgeber mit weitgehenden Sorgfaltspflichten und möglichen Schadensersatzansprüchen konfrontiert sieht und daher die Untersuchung auf bestimmte Risiken verlangt. Darüber hinaus gehört auch der Schutz vor Täuschungen durch den Arbeitnehmer zu den legitimen Arbeitgeberinteressen. Die Anwendung von genetischen Tests in Arbeitsverhältnissen birgt daher Chancen, die im Interesse beider Parteien liegen können. Allerdings gibt es auch berechtigte Bedenken, dass genetische Tests zu moralisch und rechtlich nicht akzeptabler Diskriminierung und Stigmatisierung von Arbeitnehmern führen können. Arbeitgeber haben das Interesse, möglichst leistungsfähige Arbeitnehmer zu gewinnen, zumal krankheitsbedingte Kündigungen schwer durchzusetzen sind. Das GenDG legt in § 19 fest, dass Arbeitgeber von Beschäftigten weder vor noch nach Begründung der Beschäftigungsverhältnisse die Vornahme genetischer Untersuchungen oder Analysen verlangen dürfen. Zudem ist es dem Arbeitgeber verboten, die Ergebnisse aus einer bereits vorgenommenen genetischen Untersuchung bzw. Analyse entgegenzunehmen,

zu verwenden oder Mitteilung darüber zu verlangen. Gleiches ist durch § 20 Abs. 1 GenDG auch für genetische Untersuchungen im Rahmen von arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen normiert. Allerdings gilt im Sinne des Arbeitsschutzes unter bestimmten Voraussetzungen eine Ausnahme für diagnostische genetische Untersuchungen durch Genproduktanalyse (§ 20 Abs. 2 GenDG).

Wenn im Rahmen der Individualisierten Medizin zukünftig für systemweite Betrachtungen neben genetischen Daten auch umfassende Informationen zum Phänotyp und Lebensstil erhoben werden, die in prädiktive Aussagen eingehen, sollte diese Gesamtinformation dem gleichen Schutz wie derzeit die genetischen Informationen unterliegen. Damit würde auch dem „genetischen Exzeptionalismus“ entgegen gewirkt, wie er dem GenDG zugrunde liegt.

7.8.5 Versicherungswesen

In der umfassenden Bestimmung von Krankheitsrisiken im Sinne der Individualisierten Medizin wird häufig die Gefahr gesehen, dass im Bereich der privaten Versicherungen Antragsteller mit besonders hohen Risiken von den Versicherungen zu höheren Beitragszahlungen aufgefordert oder sogar als „nicht versicherungsfähig“ eingestuft werden könnten. Der Gesetzgeber hat jedoch in § 18 Abs. 1 GenDG normiert, dass der Versicherungsgeber weder vor noch nach Abschluss eines Versicherungsvertrages die Vornahme von genetischen Untersuchungen oder Analysen verlangen darf. Zudem besteht ein grundsätzliches Verbot für den Versicherungsgeber, Ergebnisse oder Daten aus einer bereits vorgenommenen genetischen Untersuchung bzw. Analyse entgegenzunehmen, zu verwenden oder Mitteilung darüber zu verlangen. Eine Ausnahme von diesem Grundsatz ist jedoch im Rahmen von Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits- oder Pflegerentversicherungen vorgesehen, wenn

eine Versicherungssumme von mehr als 300 000 Euro oder mehr als 30 000 Euro Jahresrente vereinbart wird (§ 18 Abs 1 S. 2 GenDG). Zudem stellt das GenDG klar, dass der Versicherungsnehmer auch weiterhin Vorerkrankungen und Erkrankungen gegenüber dem Versicherungsgeber auf dessen Nachfrage hin anzuzeigen hat, und zwar unabhängig davon, auf welche Weise diese bereits manifestierten Erkrankungen diagnostiziert worden sind (vgl. § 18 Abs. 2 GenDG).

7.9 Gesundheitliche Eigenverantwortung und Vorsorgepflichten

Eine zunehmende Anzahl individualisierter Präventionsmaßnahmen (s. Kap. 5.7) im Rahmen der Individualisierten Medizin wirft auch Fragen nach den Möglichkeiten und Grenzen der gesundheitsbezogenen Eigenverantwortung der Patienten auf und inwieweit durch Anreize oder Sanktionen Einfluss genommen werden darf (Eberbach, 2010; Kersten, 2011). Insbesondere frühzeitige präventive Maßnahmen könnten kostenintensive Behandlungen reduzieren und damit zur finanziellen Entlastung der Versichertengemeinschaft beitragen. Insofern wäre es durchaus wünschenswert, wenn der Einzelne in Bezug auf seine Gesundheit eigenverantwortlich und zugleich zum Vorteil der Gesellschaft handeln würde. Hier kommt ein zunehmendes Spannungsfeld zwischen der Freiheit des Einzelnen und der Verantwortung der Solidargemeinschaft auf. Einerseits erscheint es ethisch und rechtlich problematisch, den Einzelnen zu gesundheitlichen Präventionsmaßnahmen zu verpflichten, denn dadurch würde seine Entscheidungsbefugnis im Hinblick auf die Vornahme medizinischer Maßnahmen verletzt. Zudem steht eine Pflicht zu Präventionsmaßnahmen im Widerspruch zu dem Recht, nicht informiert zu werden (s. Kap. 7.6). Andererseits kann von der Solidargemeinschaft nicht erwartet werden, dass sie für jedes Versäumnis des Einzelnen aufkommt.

Dieses Spannungsverhältnis ist auch schon thematisiert worden, nämlich zum § 52 Abs. 1 SGB V (Eberbach, 2010), wonach die „vorsätzliche Zuziehung einer Krankheit“ dazu führen kann, dass die Krankenkasse die betroffene Person an den Leistungskosten beteiligt und das Krankengeld für die Dauer der Krankheit versagt. Sofern man die Verweigerung präventiver bzw. prädiktiver Maßnahmen als „vorsätzliche Zuziehung einer Krankheit“ auffasst, würde man die Person indirekt über die angekündigte Kostenbeteiligung bzw. Versagung des Krankengeldes zur Vornahme der Vorsorgemaßnahmen zwingen. Dagegen spricht jedoch, dass die Ausübung des Rechts auf Nichtwissen grundsätzlich nicht zu einer Benachteiligung der betroffenen Person führen darf (vgl. § 4 Abs. 1 GenDG). Gleichwohl gibt es schon durchaus bedenkliche Malus-Regelungen im geltenden Rechtssystem der Sozialversicherung. So normieren § 62 Abs. 1 Satz 3 SGB V, dass die Belastungsgrenze bei Zuzahlungen für chronisch kranke Versicherte dann erhöht wird, wenn diese entsprechende Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten nicht regelmäßig in Anspruch nehmen. Demgegenüber erscheint es eher akzeptabel, dass die Krankenkassen zukünftig vermehrt über Bonussysteme oder durch die Option von Beitragsrückzahlungen die Patienten zu freiwilligen präventiven Maßnahmen bewegen. Vergleichbares wird beispielsweise bereits erfolgreich beim Zahnersatz praktiziert.

7.10 Fazit

Individualisierte Medizin impliziert eine Reihe ethisch-rechtlicher Fragen, vor allem im Hinblick auf statistisch abgeschätzte Wahrscheinlichkeiten für einen Krankheitsausbruch sowie für ein therapeutisches Ansprechen und darauf aufbauende ökonomische Erwägungen. Das GenDG regelt den Umgang mit prädiktiven genetischen Informationen. Prädik-

tive Aussagen sind nicht nur durch genetische Untersuchungen, sondern auch mit anderen Methoden möglich, z.B. durch bildgebende Verfahren oder epigenetische Analysen. Daher werden für den sorgfältigen Umgang mit sämtlichen Patientendaten, die prädiktive Aussagen zulassen, Regelungen gelten müssen, die mit dem GenDG vergleichbar sind. Im Zeitalter der Informationstechnologie könnten aus diesen Daten mit relativ einfachen Mitteln, z.B. Informationen über genetisch verwandte Personen abgeleitet werden. Die Einbeziehung prädiktiver Informationen in die medizinische Praxis ist zweifelsfrei ein Balanceakt zwischen ihrer Nutzung für Therapie und Prävention einerseits und deren Anonymisierung zum Schutz der Persönlichkeitsrechte Dritter andererseits. Dieser Problemkreis erfordert eine gesamtgesellschaftliche Diskussion.

Prädiktive Informationen können für Betroffene bezüglich der Krankheitsprävention und individuell abgestimmter Therapien Vorteile haben, bei schweren, unbehandelbaren Krankheiten jedoch auch folgenschwere Belastungen mit sich bringen. Daher wird jedem Menschen ein Recht, nicht informiert zu werden (Recht auf Nichtwissen) zugestanden, welches im Einzelfall zu Konflikten führen kann. Da Individualisierte Medizin in Zukunft idealerweise vermehrt auf die individuelle Krankheitsprävention ausgerichtet sein wird, müssen Überlegungen angestellt werden, wie gesunde Personen zu präventiven Maßnahmen zu bewegen sind, ohne dabei deren Autonomie und Recht auf Nichtwissen zu verletzen.

Da das Spektrum und die Erklärungsweite individualisierter Diagnostika und Therapien im Rahmen der Individualisierten Medizin deutlich zunehmen werden, wird auch die praktische Umsetzung der Beratungs- und Aufklärungsverpflichtung der Ärzte schwieriger. Die Individualisierte Medizin wird – wenn

auch in Grenzen – mit einer Verlagerung der Verantwortung, Entscheidungsgewalt und zur Verfügung stehender Ressourcen einhergehen.

8 Wirtschaftliche Aspekte der Individualisierten Medizin

Ein wachsender Versorgungsbedarf gerade bei älteren, häufig multimorbiden Patienten, deren Anteil an der Gesamtbevölkerung im Zuge des demografischen Wandels zunimmt, führt zu einer steigenden finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem. Dabei zeigen viele der heutzutage üblichen Therapien nicht die gewünschte therapeutische Wirkung und/oder haben Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades. Mit der Individualisierten Medizin werden neben neuen Heilungschancen auch die Hoffnungen verbunden, die genannten negativen Effekte so zu reduzieren oder zu vermeiden, dass Therapiekosten auf lange Sicht sinken oder zumindest weniger stark ansteigen als bisher (Jakka & Rossbach, 2013). Ob diese Hoffnungen begründet sind, ist Gegenstand aktueller gesundheitspolitischer Debatten. Es gibt jedoch derzeit keine belastbaren Zahlen, die es erlauben, verlässliche gesamtwirtschaftliche Betrachtungen und Prognosen zu zukünftigen Kostenentwicklungen anzustellen. Kritiker führen an, dass Individualisierte Medizin ein bloßes Marketinginstrument zur Profitsteigerung der Pharmaindustrie sei. Um jedoch das Potenzial der Individualisierten Medizin richtig einzuschätzen, müssen Voraussetzungen, Prozesse, wechselseitige Abhängigkeiten und Langzeitfolgen sorgfältig durch ökonomische Begleitforschung evaluiert werden. Im Folgenden werden einige wichtige Aspekte, die für zukünftige ökonomische Betrachtung besonders zu berücksichtigen sind, ausgeführt.

8.1 Entwicklung von Therapien im Kontext der Individualisierten Medizin

Der Aufwand und die Kosten für die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel sind hoch. Die Schätzungen variieren je nach Bezugszeitraum, Datengrundlage und Berechnungsverfahren (Morgan et al., 2011). Innerhalb von 30 Jahren sind die durchschnittlichen Gesamtkosten je neuem erfolgreich eingeführtem Wirkstoff von 161 Millionen US-Dollar im Zeitraum von 1963 bis 1975 (Hansen & Chien, 1979) auf 1,5 Milliarden US-Dollar im Zeitraum von 1990 bis 2003 (DiMasi & Grabowski, 2007) gestiegen und liegen mittlerweile bei bis zu 1,9 Milliarden US-Dollar (Mestre-Ferrandiz et al., 2012). Gründe für die Kostensteigerungen sind unter anderem Forschungs-, Entwicklungs- und Zulassungskosten sowie die von den Zulassungsbehörden geforderten Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweise. Im Bereich Forschung und Entwicklung tragen die zunehmende Einbeziehung der in Kapitel 2 diskutierten neuen Technologien in die präklinische und klinische Entwicklung sowie die nach wie vor hohen Ausfallraten potenzieller Wirkstoffe aufgrund mangelnder Wirksamkeit zur Kostensteigerung bei. Während vor 30 Jahren die Kosten der klinischen Phase weniger als 50 Prozent der Gesamtkosten (Hansen & Chien, 1979) ausmachten, geht eine neuere Schätzung von nunmehr ca. 70 Prozent aus (DiMasi & Grabowski, 2007; Paul et al., 2010).

Viele der am häufigsten eingesetzten medikamentösen Therapien sind sogenannte *blockbuster* mit einem großen Marktvolumen und Umsätzen von mehr

als 1 Milliarde Euro pro Jahr, jedoch mit sehr hohen Entwicklungskosten. Die hohe Verschreibungsdichte dieser nicht genügend spezifischen Therapien führt aufgrund der Individualität der Patienten zwangsläufig zum häufigen Therapieversagen, verbunden mit hohen Nebenwirkungsrisiken. Zahlreiche Pharmaunternehmen versuchen zunehmend, sich vom bisher hauptsächlich verfolgten Segment der *blockbuster*-Entwicklung und -Produktion hin zum Segment der *niche buster* zu bewegen (Dolgin, 2010). Zu diesen Nischenprodukten gehören z.B. einige der zielgerichteten Tumorthérapien, die erst nach einer diagnostischen Stratifizierung von Patienten und damit an kleineren Patientengruppen angewandt werden. Zukünftig könnten darunter vermehrt auch zellbasierte Therapien fallen, wobei bislang kaum Vergleichszahlen für deren Entwicklungs- und Produktionskosten vorliegen.

Da die *niche buster* auf spezifische Merkmale von definierten Patientengruppen hin entwickelt wurden, ist ihre Anwendungsbreite begrenzt, was sich auch in deutlich höheren Preisen widerspiegelt. Häufig handelt es sich dabei auch um Arzneimittel für seltene Erkrankungen, die in der EU nicht mehr als 1 von 2000 Personen betreffen, sogenannte *orphan drugs*. Während mit einigen *niche buster* bereits Milliardenumsätze erzielt werden (Dolgin, 2010), liegt bei anderen der Jahresumsatz deutlich unter 50 Millionen Euro pro Jahr. Um die Entwicklung dieser Medikamente für seltene Erkrankungen trotzdem zu fördern, hat die Europäische Union eine spezielle Gesetzgebung verabschiedet, um die Entwicklung von *orphan drugs* zu fördern (EG-Verordnung Nr. 141/2000). Deutschland hat entsprechend den EU-Klassifikationskriterien für *orphan drugs* im § 35a SGB V festgelegt, dass für diese Produkte der Nachweis eines Zusatznutzens (s. Kap. 8.2) durch die EU-Arzneimittel-Zulassung bereits als erbracht gilt, solange der Jahresumsatz des

Präparats 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Anderenfalls muss der aufwendige Zusatznutzennachweis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – soweit vorhanden – erbracht werden.

Bei steigender Stratifizierung von Patienten und somit zwangsläufig kleineren, spezifischen Märkten für Arzneimittel ist davon auszugehen, dass die Pharmaindustrie das *niche-buster*-Segment vermehrt mit individualisierten Pharmaka und Diagnostika besetzen wird (s. a. Pharmakogenomik, s. Kap. 6.1).

Mitunter wird befürchtet, dass der Sonderstatus von *orphan drugs* dazu führen könnte, dass Krankheiten gezielt in Untergruppen zerlegt werden (Orphanisierung oder *slicing*), um dann den wirtschaftlich attraktiven *orphan drug*-Status beanspruchen zu können. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (s. Kap. 9.6) versucht, dieser möglichen Entwicklung durch entsprechende Empfehlungen (EMA/COMP/15893/2009) vorzubeugen. Die zunehmende Aufschlüsselung von Erkrankungen in molekular-taxonomische Subtypen wird dazu führen, dass viele bisher als häufig eingestufte Erkrankungen in die Kategorie *orphan diseases* fallen werden. Erste Beispiele dafür sind bestimmte Subtypen von Haut- (MART-1-positives malignes Melanom in HLA-A2-positiven Patienten) und Lungenkrebs (TERT-positiver nicht-kleinzelliger Lungenkrebs in HLA-A2-positiven Patienten).

Schätzungen zufolge könnten durch die Kopplung der Entwicklung zielgerichteter Therapien in der Onkologie mit genetischen Tests die Kosten zugehöriger klinischer Studien sogar um bis zu zwei Drittel sinken (Jakka & Rossbach, 2013). Die individuelle Entwicklung von Therapien für immer besser charakterisierte, dadurch kleinere Patientengruppen erfordert innovative Designs für andernfalls wirtschaftlich kaum noch tragbare klini-

sche Studien (s. a. Kap. 4.3 und Kap. 4.4). Es ist denkbar, dass aufgrund der Fortschritte in der molekularen Krankheits-taxonomie die Entwicklung neuer Arzneimittel beschleunigt wird und klinische Studien wegen der Identifikation molekularer Zielstrukturen weniger häufig scheitern werden (Walker & Newell, 2009).

Die strukturellen Veränderungen in der Pharmaindustrie hin zur Spezialisierung auf individualisierte Diagnostika und Therapeutika werden nicht abrupt erfolgen, sondern verlaufen voraussichtlich sukzessiv über einen Zeitraum von mehreren Jahren, sodass den Unternehmen Zeit bleibt, die für sie notwendigen Anpassungsmaßnahmen durchzuführen.

8.2 Zusatznutzenbewertung und Preisfindung für individualisierte Therapien

In Anbetracht einer stetig steigenden Anzahl verfügbarer Diagnose- und Therapieverfahren werden deren umfassende Nutzenbewertungen zukünftig zunehmend von Bedeutung für den sinnvollen und tragfähigen Einsatz von Ressourcen im Gesundheitswesen sein. Bei der Zulassung neuer Therapien werden zunächst nur Unbedenklichkeit, Qualität und Wirksamkeit geprüft (s. Kap. 4.1). Die Preise für innovative individualisierte Therapien sind wegen der begrenzten Anwendungsbreite und des gesteigerten Diagnoseaufwands gewöhnlich höher als jene für die konventionelle Standardtherapie. Bis vor einigen Jahren konnten die Hersteller die Preise in Deutschland noch selbstständig festlegen. Im Jahr 2009 stiegen die Arzneimittelausgaben der GKV in Deutschland pro Patient um durchschnittlich 5,3 Prozent und damit um insgesamt 1,5 Milliarden Euro.¹⁷ Um diesen Ausgabenzuwachs

zu begrenzen, trat im Januar 2011 das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft. Das Gesetz verpflichtet die Hersteller, ihre neuen Produkte direkt nach der Markteinführung einer frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in welchem Vertreter der Ärzteschaft, der Krankenhäuser und Krankenkassen versammelt sind, zu unterziehen.

Nach der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V ist der Nutzen eines Arzneimittels definiert als der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Ein Arzneimittel, das einen Zusatznutzen aufweist, muss den Nutzen der Standardtherapie übertreffen. Dies ist zunächst vom pharmazeutischen Hersteller aus vergleichenden klinischen Studien mit marktüblichen Therapien abzuleiten und festzumachen. Konnte kein Zusatznutzen belegt werden, wird das Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe vergleichbarer Wirkstoffe eingeordnet oder es wird mit dem GKV-Spitzenverband ein Erstattungsbeitrag ausgehandelt. Kann keine Einigung erzielt werden, so entscheidet das Schiedsamt. In diesem Fall kann der G-BA als Kontrollorgan zusätzlich eine Kosten-Nutzen-Bewertung veranlassen, die üblicherweise durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitssystem (IQWiG) erstellt wird. Dabei soll zusätzlich festgestellt werden, welche Therapiekosten bei der Anwendung des neuen Medikaments entstehen und ob die Arzneimittelpreise ihrem Nutzen entsprechen.

Solche Bewertungen werden sowohl als mögliche „Kostenbremse“ bei neuen Therapien ohne zusätzlichen Nutzen als auch zur Förderung kostenintensiver

¹⁷ Vgl. Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit: www.bmg.bund.de/glossar-begriffe/a/das-gesetz-zur-neuordnung-des-arzneimittelmarktes-amnog.html (letzter Zugriff: 16.09.2014).

wirksamer individualisierter Therapien und begleitender Diagnostika (*companion diagnostics*) von großer Bedeutung sein. Gleichzeitig stellt sich aber auch die Frage, ob die zum Teil sehr zeitintensiven Evaluationsprozesse in Anbetracht der rasanten Entwicklungen in der Medizin, insbesondere in der Onkologie, in dieser Form immer geeignet sind oder ob sie Patienten neue diagnostische Testverfahren bzw. neue wirksame Therapien nicht auch unnötig lange vorenthalten. Hier muss sorgfältig zwischen etwaigen Risiken und potenziellem Nutzen für die Patienten abgewogen werden.

Ein Maßstab zur Bewertung der Relation zwischen Kosten und Nutzen eines Medikaments stellt die Kosteneffektivität oder Kostenwirksamkeit dar. Die Kosteneffektivität wird häufig in Kosten pro gewonnenes gesundes Lebensjahr angegeben (Russell, 2009). Hierbei wird auf die Relation von zusätzlichen Kosten zum zusätzlichen Nutzen abgestellt. Bei den zusätzlichen Kosten ist es zunächst wichtig, die richtige Vergleichsbasis zu wählen. Hier müssen alle direkten und indirekten Kosten, z. B. für Entwicklung und Produktion, Marketing und Vertrieb, Verpackung und Lagerung sowie die aus einer Erkrankung resultierenden Arbeitsausfälle erfasst werden. Bei der ökonomischen Evaluation individualisierter Ansätze bestehen besondere methodische Herausforderungen, etwa bezüglich der Erfassung der Versorgungskonsequenzen von falsch positiven bzw. falsch negativen Testergebnissen (Annemans et al., 2013).

8.3 Vergütung durch Gesetzliche (GKV) und Private Krankenversicherer (PKV)

Nach der Zulassung einer neuen Therapie als GKV-Leistung müssen die Kriterien zur Anwendung in der Gesundheitsversorgung festgelegt werden. Sie betreffen

die angestrebte Indikation, bei welchen Patienten und vor allem durch welche Leistungserbringer die neue Therapie angewandt werden darf. Bei den Leistungserbringern (niedergelassene Ärzte und Krankenhäuser) sollte nach den gleichen Grundsätzen wie bei konventionellen Therapien die Prozessqualität der individualisierten Gesundheitsversorgung stets durch eine Zertifizierung sichergestellt werden. Hier kann durchaus die Anwendung für eine beschränkte Zeit durch entsprechende Zentren erlaubt werden.

Die Positionen von GKV und PKV zur Kostenübernahme sind teilweise recht unterschiedlich. Während die GKV erst die Kosten übernimmt, wenn eine evidenzbasierte Entscheidungsgrundlage vorgegeben ist, sind die PKV wesentlich eher bereit, für innovative Diagnostik- und Therapieansätze die Kosten zu erstatten. Daher erhalten PKV-Versicherte anteilig häufiger neue Medikamente, zum Teil *orphan drugs*, als GKV-Versicherte (Wild, 2012).

Mit Blick auf die Anwendung von individualisierten Therapien besteht bei Ärzten Unsicherheit über die Kostenerstattung, vor allem wenn für bestimmte Medikamente vor deren Anwendung diagnostische Tests zwingend vorgeschrieben sind. Bei stationärer Behandlung kann die Finanzierung im Rahmen des DRG-Abrechnungssystems¹⁸ erfolgen. Allerdings werden die DRGs oft nicht schnell genug an die durch neue Testverfahren erhöhten Kosten angepasst. Dadurch entsteht in der Praxis die widersprüchliche Situation, dass Tests aufgrund des Kostendrucks nicht angeordnet werden und damit wiederum ein zugelassenes Medikament nicht verordnet werden kann.

¹⁸ DRGs (*diagnosis related groups*) oder diagnosebezogene Fallgruppen bilden die Grundlage für ein leistungsorientiertes Entgeltsystem, mit dem die allgemeinen Krankenhausleistungen nach pauschalieren Preisen vergütet werden. Deutsche Krankenhäuser rechnen seit 2004 verpflichtend ihre Leistungen über die DRGs ab.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass individualisierte Diagnostika, die zunächst in retrospektiv ausgewerteten Studien entwickelt wurden, meist nicht in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen und erstattet werden, da ihr Nutzen in der Regel noch in zeitaufwendigen prospektiven Studien bewiesen werden muss. Hier gibt es jedoch je nach Bundesland und Krankenkasse auch Unterschiede. So wird beispielsweise in einigen Fällen ein genetischer Test erstattet, der die Rückfallwahrscheinlichkeit eines bestimmten Brustkrebstyps und damit indirekt den Nutzen einer postoperativen Chemotherapie voraussagen kann (Albain et al., 2010). Je nach Testergebnis und Validität des Tests können damit den Patientinnen die Chemotherapie und gleichzeitig hohe Behandlungskosten erspart werden.

Neben einem vermehrten Bedarf an differenzieller Diagnostik zur gezielteren Patientenauswahl werden die Kostenträger in einer individualisierten Gesundheitsversorgung auch einer möglichen Verlagerung der Versorgung hin zur individualisierten Krankheitsprävention Rechnung tragen müssen (s. a. Kap. 7.9).

8.4 Innovationsträger in der Individualisierten Medizin

Akademische Partner beteiligen sich zunehmend auch an der angewandten Forschung für die Arzneimittel- und Impfstoffentwicklung (Stevens et al., 2011). Darunter fallen auch viele individualisierte Verfahren. Kleinere und mittlere Unternehmen (KMU) sind ebenfalls wichtige Innovationsträger im Bereich der Individualisierten Medizin. In den letzten Jahren wurden vermehrt Unternehmen gegründet, die auf der Basis von DNA- bzw. RNA-Analysen und Proteinnachweisen neue diagnostische Tests und Testgeräte entwickeln und vermarkten oder die Tests durchführen. Kommerzielle Biobankanbieter bieten Gewebeproben und mole-

kularpathologische Analysetechniken an. Schnell wachsende Biotechunternehmen vertreiben molekularbiologische Tests für seltene Erbkrankheiten und entwickeln neue Diagnostika in Kooperation mit akademischen Einrichtungen und industriellen Partnern. Mit immer vielfältigeren diagnostischen Verfahren eröffnen sich weitere Geschäftsfelder für neue und bestehende Unternehmen.

Insbesondere die Erschließung von Indikationsfeldern für *orphan drugs* erscheint attraktiv, da bei der Medikamentenentwicklung für diese Nischenindikation kein Zusatznutzennachweis erbracht werden muss und die Unternehmen von einem vereinfachten und schnelleren Zulassungsverfahren profitieren (s. Kap. 8.1). Dadurch sinken die Entwicklungskosten. Während bei Nischenindikationen KMU die Produkte in der Regel alleine entwickeln und vermarkten, suchen sie bei großen, kostenintensiveren Indikationen die Kooperation mit großen Pharmaunternehmen. Zunehmend ist zu beobachten, dass etablierte Pharmafirmen sich neue strategische Geschäftsfelder durch die Übernahme von KMU oder durch Kooperation erschließen und sie so in ihr Unternehmensportfolio integrieren.

8.5 Mögliche Kostenentwicklungen in einer individualisierten Gesundheitsversorgung

Viele Kritiker der Individualisierten Medizin sehen in ihr die Gefahr einer Kostenexplosion im Gesundheitswesen. Die möglichen ökonomischen Konsequenzen einer Individualisierten Medizin sind hochkomplex und lassen sich nur schwer abschätzen (Hatz et al., 2014). Dieses gilt jedoch gleichermaßen für viele „nicht individualisierte“ Innovationen in der Medizin (Bratan & Wydra, 2013). Klarheit werden wohl erst die Praxis und langjährige Versorgungs- und Therapieoptimierungsstudien bringen können.

Vor dem Hintergrund einer steigenden Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung und dem gehäuftem Auftreten chronischer Erkrankungen vertreten Befürworter der Individualisierten Medizin die Meinung, dass insbesondere durch den vermehrten Einsatz von Biomarkern zur Vorhersage der therapeutischen Antwort von Patienten (s. Kap. 3.2) zahlreiche unnötige Behandlungen vermieden werden können. Statt zunächst verschiedene unwirksame Medikamente auszuprobieren, sollen Patienten also in Zukunft immer häufiger sofort das für sie wirksame Mittel erhalten können. Ferner erhofft man sich, dass der vermehrte Einsatz zielgerichteter, nebenwirkungsarmer Therapien, z. B. in der Tumorthherapie, weg von kostenintensiven stationären Behandlungen hin zur vorwiegend ambulanten Patientenversorgung führt.

Demgegenüber stehen die in der Regel sehr hohen Kosten individualisierter Therapien, die mitunter die Größenordnung von 100 000 Euro pro Jahr und mehr erreichen können, insbesondere, wenn sie auf dem Einsatz von Antikörpern oder zellbasierten Therapieansätzen (s. Kap. 6.2.3) beruhen. Es ist allerdings zu erwarten, dass nach Ablauf der entsprechenden Patentrechte viele der neuen Therapien weitaus preisgünstiger zu erhalten sein werden. Die Patientenstratifizierung und damit einhergehende Wirksamkeitsgewinne können auch die Entwicklungskosten pro Therapie verringern. Dafür gibt es mehrere Gründe: weniger Patienten in der klinischen Entwicklungsphase II und III, eine kürzere Studiendauer, eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit im Markt, eine geringere Ausfallrate und die Option für eine schnellere Markteinführung durch verkürzte Zulassungszeiten (Blair et al., 2012).

Wenn Therapien besser wirken, steigt normalerweise auch die Therapietreue (*compliance*) von Patienten. Dies könnte zu einer verstärkten Arzneimittel-

nachfrage führen und sich damit wiederum ausgabenerhöhend bei den Krankenkassen niederschlagen. Neben den reinen Behandlungskosten sollten aber auch sekundäre Effekte, z. B. Produktivitätssteigerung, Reisekosten, Kosten für die Familie des Patienten usw., bis hin zu den Kosten für die Gesellschaft betrachtet werden.

Die fortschreitende Patientenstratifizierung beeinflusst die Kosten im Diagnostikbereich. Kostenintensiv sind insbesondere die Validierung und Qualifizierung neuer Biomarker (s. Kap. 3.4). Da die Behandlungskosten, z. B. im Bereich der Tumorbehandlung, häufig bereits mehrere Zehn- bis Hunderttausend Euro betragen, machen zugehörige Biomarkertests (z. B. HER2-Überexpression: 100 bis 1000 Euro; kombinierter Test für *BRCA1* und *BRCA2*: 1000 bis 1500 Euro; *BRAF-V600E*: ca. 100 Euro; MRT mit Kontrastmittel: 500 bis 1000 Euro) meist nur wenige Prozent der Gesamtkosten der Behandlung aus. Während in diesen Situationen die möglichen Einsparungen bei der Therapie den diagnostischen Aufwand leicht rechtfertigen, kann das Bild wiederum bei regelmäßig erforderlichen Vorsorgeuntersuchungen oder weniger kostenintensiven Therapien ganz anders aussehen (Davis et al., 2009). Weiterhin hängt die Kosteneffektivität (s. Kap. 8.2) der Tests davon ab, bei wie viel Prozent der Patienten das zugehörige Medikament durchschnittlich wirkt (Blair et al., 2012). Den sinkenden Kosten der Gesamtgenomsequenzierung steht gegenüber, dass die anschließende Auswertung zusätzliches Fachpersonal erfordert und der Bedarf an genetischer Beratung der Patienten deutlich steigen wird (s. Kap. 7.7). Die Kosten für Speicherung, Auswertung und Verwaltung der Daten aus Omics-Analysen haben die Kosten der Datenerhebung längst überholt (Europäische Kommission, 2013).

Eine Hoffnung vieler Befürworter der Individualisierten Medizin ist, dass die ausgereifte Prädiktion und Präven-

tion (s. Kap. 5) zu einem allmählichen Wandel von der derzeitigen überwiegend reaktiven in eine präventiv-proaktive Ausrichtung der Gesundheitsversorgung führt (Hunter et al., 2013). Nach dem Ergebnis mehrerer Studien in den USA hatten präventive Maßnahmen, wie beispielsweise die Einnahme blutdruck- oder cholesterinspiegel-senkender Mittel, Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Tumoren oder präventive Operationen, bisher allerdings nur Kostensteigerungen für die Gesundheitsversorgung zur Folge (Russell, 2009). Nach den Prinzipien der Pharmakogenetik könnte jedoch die passgenaue Auswahl präventiver Maßnahmen deren Kosteneffektivität deutlich steigern (Russell, 2009). Einerseits werden z. B. Krebsvorsorgeuntersuchungen bei Personen mit hohem erblich bedingtem Risiko bereits sehr viel engermaschiger durchgeführt als früher (s. Kap. 5.7.1). Andererseits sollten zukünftig auch gezielt Niedrigrisikopersonen identifiziert werden, bei denen bestimmte Kontrollen seltener erfolgen können oder auf Kontrollen verzichtet werden kann. So liegen für das breit genutzte Brustkrebs-Screening bereits neue Konzepte (Onega et al., 2014) und Bewertungsansätze (VilaprinYO et al., 2014) zur Auswahl optimaler individualisierter Strategien vor.

Für die meisten häufigen chronischen Krankheiten sind im Moment noch wenige zuverlässige Risikobiomarker und präventive Maßnahmen verfügbar (s. Kap. 5.7). Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass insbesondere im Zuge weiterer Studien an molekular definierten Personengruppen das Verständnis der Ursachen von Erkrankungen, z. B. Herz-Kreislauf-Beschwerden, Diabetes oder neurodegenerative Erkrankungen, wächst und damit die Optionen für frühzeitige, individualisierte Interventionen zunehmen, jedoch mit derzeit noch unklaren Auswirkungen auf die Kosten im Gesundheitswesen.

8.6 Fazit

Individualisierte Diagnostik und Therapie werden mit der Hoffnung auf größere Heilungschancen verbunden, sind aber aufgrund der kleineren Patientenzielgruppen deutlich teurer als nicht zielgruppenspezifische Behandlungsmethoden. Nichtsdestotrotz ist ein marktwirtschaftlicher Trend zur Entwicklung von Therapien und Diagnostika für kleinere, definierte Märkte deutlich. Um die Entwicklung von Therapien für seltene Krankheiten zu fördern, sind Ausnahmeregelungen für die Nutzenbewertungen und erleichterte Erstattungsmodalitäten sinnvoll. Dabei sollte allerdings sorgfältig darauf geachtet werden, dass sich die Therapien mit dem höchsten Nutzen für die Patienten langfristig durchsetzen können und wirkungslose Therapien vermieden werden.

Der wachsende Versorgungsbedarf gerade bei älteren, häufig multimorbiden Patienten führt zu einer steigenden finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem. Dieser Entwicklung könnte der gezielte Einsatz individualisierter therapeutischer Interventionen, die Verringerung von Nebenwirkungen, verkürzte Krankenhausaufenthaltszeiten und eine teilweise Verlagerung von Therapien in die ambulante Versorgung entgegenwirken. Kostenträger werden zukünftig einem vermehrten Bedarf an differenzieller Diagnostik zur gezielteren Patientenauswahl und darüber hinaus einer möglichen Verlagerung der Versorgung hin zur individualisierten Krankheitsprävention Rechnung tragen müssen. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass sich die langfristigen Kostenauswirkungen der Individualisierten Medizin im Gesundheitswesen ambivalent und hochkomplex darstellen. Es fehlt noch an belastbaren Zahlen, um eine verlässliche gesamtwirtschaftliche Betrachtung anzustellen. Klarheit könnte erst die mehrjährige Praxis und ökonomische Begleitforschung, z. B. mittels Versorgungs- und Therapieoptimierungsstudien, bringen.

9 Rahmenbedingungen für die Individualisierte Medizin

Die Individualisierte Medizin ist ein interdisziplinäres Gemeinschaftsprojekt, bei dem vorhandene Ressourcen effizienter als bisher genutzt werden und Patienten, sämtliche medizinischen Leistungserbringer, Wissenschaftler, Industrie, Kostenträger sowie staatliche Einrichtungen eng zusammenarbeiten müssen (Mirnezami et al., 2012). Abbildung 4 fasst die in Kapitel 9 dargestellten komplexen Rahmenbedingungen und zentralen Akteure für die Individualisierte Medizin zusammen.

9.1 Forschungsförderung und -strukturen in Deutschland

In Deutschland sind auf Bundesebene im Bereich wissenschaftlicher Projektförderung im Zusammenhang mit der Individualisierten Medizin vor allem das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) wichtige Akteure. Vom BMBF wurde seit 1995 eine Vielzahl von Fördermaßnahmen initiiert, die dazu beigetragen haben, den Weg für die Individualisierte Medizin zu ebnen. Mit dem Aktionsplan *Individualisierte Medizin: Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung* stellt das BMBF erstmals eine ganze Förderlinie unter das Thema Individualisierte Medizin. Bis 2016 werden Projekte entlang der gesamten Innovationskette von der Grundlagenforschung bis in die klinische Erprobung mit insgesamt 360 Millionen Euro gefördert. In einem ersten Schritt soll die Entwicklung innovativer Verfahren und Produkte zur biomarkerbasierten Stratifizierung

beschleunigt werden.¹⁹ Ein weiteres Ziel ist die Förderung von Kooperationen zwischen Wissenschaftlern, Kliniken und Unternehmen. Hierzu liegen bereits Erfahrungen im Rahmen der Exzellenzinitiative von klinischen Studien und Spitzenclustern vor. Die im Aktionsplan genannten Förderaktivitäten umfassen darüber hinaus den Abbau von Hürden zwischen den einzelnen Phasen der Innovationskette, die Bereitstellung und Validierung aussichtsreicher Biomarker in klinischen Studien, den Ausbau der Systembiologie, die Ausarbeitung von Konzepten zur Anpassung klinischer Studien an die Individualisierte Medizin und die Begleitforschung zu ethischen, rechtlichen und ökonomischen Aspekten. Die Förderrichtlinien unterscheiden dabei thematisch zwischen Diagnostik und Therapie.

Das mit rund 20 Millionen Euro in den Jahren 2012 bis 2017 geförderte *Deutsche Epigenom Programm (DEEP)* hat die Erstellung von über 70 Referenzepigenomen von Mensch und Maus und deren biomedizinische Analyse zum Ziel. Dabei wird der Fokus auf metabolische Krankheiten und Entzündungen gelegt. Die Gesamtfördersumme des BMBF innerhalb des Rahmenprogramms *Gesundheitsforschung* liegt für die Jahre 2011 bis 2014 bei insgesamt 5,5 Milliarden Euro.²⁰ Eine weitere Fördermaßnahme im Aktionsplan ist das Forschungs- und Förderkonzept *e:Med zur systemorientierten Erforschung von Krankheiten durch Verknüpfung von Lebens- mit Informa-*

¹⁹ Vgl. Angaben des BMBF: www.bmbf.de/foerderung/21804.php (letzter Zugriff: 16.09.2014).

²⁰ Vgl. Angaben des BMBF: www.bmbf.de/de/gesundheitsforschung.php (letzter Zugriff: 16.09.2014).

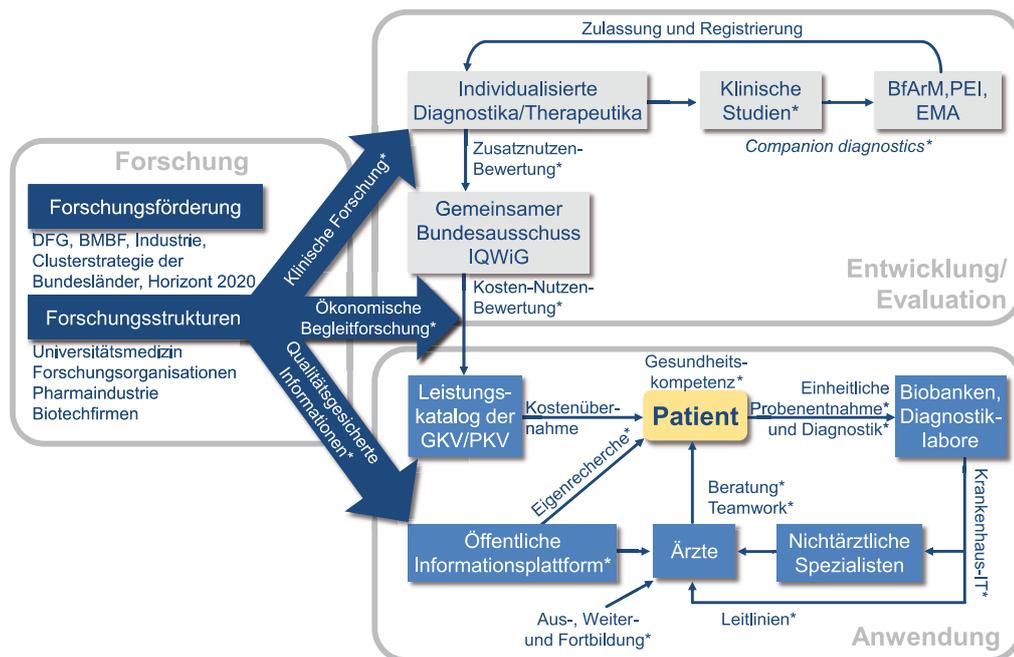


Abbildung 4. Rahmenbedingungen und zentrale Akteure für die Implementierung der Individualisierten Medizin. Insbesondere die mit einem Sternchen gekennzeichneten Bereiche werden eine große Rolle für die Individualisierte Medizin spielen (weitere Erklärungen im Text).

tionswissenschaften.²¹ Bei dem mit einem Volumen von 14 Millionen Euro vom BMBF geförderten *GANI_MED*-Projekt der Universitätsmedizin Greifswald sollen an einem Universitätsklinikum die Voraussetzungen für die Integration der Individualisierten Medizin in die klinische Versorgung geschaffen und erprobt werden. So werden beispielsweise innovative Analyseverfahren systematisch weiterentwickelt, die Aufschluss über individuelle Unterschiede bei der Entstehung und Behandlung von bedeutsamen Krankheiten geben können und die dafür notwendige Infrastruktur (z. B. Biobanken und Bioinformatik) gezielt ausgebaut. Darüber hinaus werden vielversprechende Individualisierungskonzepte auf ihre Eignung für die Patientenbehandlung getestet.

Zu den Zielen der BMBF-geförderten Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF) gehören u. a. die Verbesserung der Qualität, Organisation und Zusammen-

arbeit in der medizinischer Forschung, wozu auch die Qualitätssicherung und das Qualitätsmanagement im Bereich klinischer Studien und der Biobanken gehört. Weiterhin soll der Ausbau leistungsfähiger IT-Infrastrukturen sowie deren Implementierung in institutionsübergreifenden, vernetzten Strukturen vorangetrieben werden.

Die DFG sieht in Themen mit Bezug zur Individualisierten Medizin eine Forschungspriorität²² und unterstützt sie in nahezu allen Förderverfahren (Graduiertenkollegs, Sonderforschungsbereiche, z. B. *SFB 656 – Molekulare kardiovaskuläre Bildgebung*), klinischen Forschergruppen (z. B. *biological basis of individual tumor response on the basis of rectal cancer*), Einzelförderungen und Großgeräteinitiativen (z. B. *Bildgebende Massenspektroskopie, Hochdurchsatzsequenzierung*). Das Förderprogramm *Algorithms for big data* (SPP1736) der DFG und die Ausschreibung *i:DSem – Integrative Datensemantik in der Systemmedizin* des BMBF könnten dazu beitragen, die Bewältigung

²¹ Siehe Aktionsplan „Individualisierte Medizin – Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung“ des BMBF (abrufbar unter: www.bmbf.de/pub/BMBF_Aktionsplan_IndiMed.pdf; letzter Zugriff: 16.09.2014).

²² Angaben der DFG (Expertengespräch zur Forschungsförderung am 21.10.2011, Berlin).

der großer Datenmengen (*Big Data*) und damit möglicherweise auch die Analyse der im Rahmen der Individualisierten Medizin erhobenen Daten weiterzuentwickeln.

Neben dem BMBF und der DFG fördern auch verschiedene Bundesländer im Rahmen der Clusterstrategie der Bundesregierung eigenverantwortlich landesspezifische Maßnahmen mit thematischem Bezug zur Individualisierten Medizin. Die gebildeten Netzwerke und Cluster werden je nach Bundesland in unterschiedlichen Schwerpunktthemen unterstützt.²³ So fördert Nordrhein-Westfalen innerhalb der Cluster für Biotechnologie und für Medizintechnik Forschung auf dem Gebiet der Individualisierten Medizin, bei der u. a. medizinische Diagnostik, Gentherapie und kardiovaskuläre Erkrankungen im Vordergrund stehen. In Mecklenburg-Vorpommern vernetzt BioCon Valley[®] Kompetenzen von Unternehmen und akademischen Institutionen der Bereiche Medizin, Medizintechnik und Pharmazie. Außerdem wurde im Rahmen des Clusters „Biotechnologie“ in Kooperation mit der Koelnmesse AG 2010 eine interdisziplinäre Kongressmesse zur Individualisierten Medizin (PerMediCon) initiiert, die sich als Dialog- und Netzwerkplattform für alle Akteure im Bereich Individualisierte Medizin versteht. Des Weiteren fördert das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie das Forschungs- und Entwicklungsvorhaben *BayBIO* mit Bezug zur Bio- und Gentechnologie.

Auch institutionell geförderte Forschungseinrichtungen der vier großen Forschungsorganisationen sowie die Universitäten tragen zur Weiterentwicklung der Individualisierten Medizin bei. Die Helmholtz-Gemeinschaft hat sich den

Ausbau des Forschungsfeldes Individualisierte Medizin zu einer strategischen Querschnittsaufgabe der einzelnen Zentren im Rahmen ihrer programmorientierten Förderung zum Ziel gesetzt. Die Fraunhofer-Zukunftsstiftung fördert den Forschungsverbund *RIBOLUTION*, bestehend aus fünf Fraunhofer-Instituten in Kooperation mit mehreren Universitäten. Das Projekt hat zum Ziel, durch ein automatisiertes, genomweites Screening-Programm krankheitsrelevante, nicht proteinkodierende RNAs (ncRNAs) zu identifizieren und ihre diagnostische Anwendbarkeit als Biomarker zu validieren. Das Forschungszentrum Borstel der Leibniz-Gemeinschaft soll durch den Aufbau einer neuen Biobank zu neuen individualisierten therapeutischen Optionen bei Lungenerkrankungen beitragen, während für Individualisierte Medizin relevante Grundlagenforschung zu Ursachen und Mechanismen von Depressionen, Tumorerkrankungen und Diabetes mellitus in den biologisch-medizinischen Instituten der Max-Planck-Gesellschaft vorangetrieben wird.

Aspekte der Individualisierten Medizin durchziehen als Querschnittsthemen die seit 2009 eingerichteten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Die vier zuletzt eingerichteten DZG verteilen sich über 41 Standorte mit über 100 Hochschulen, Universitätskliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, darunter mehrere Zentren der Helmholtz-Gemeinschaft.²⁴ So sollen z. B. am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) durch sogenanntes *deep phenotyping* neue Genkandidaten für zielgerichtete Therapien identifiziert werden. Ein anderes Beispiel ist das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), das u. a. molekulare Ursachen gestörter Signalwege bei verschiedenen Krebserkrankungen und deren gezielte Therapie untersucht.

²³ Weitere Informationen unter: www.clusterplattform.at/fileadmin/user_upload/clusterbibliothek/604_uberblick-netzwerk-und-clusteraktivitaeten-der-bundeslaender_in_deutschland_-_P5.pdf (letzter Zugriff: 16.09.2014).

²⁴ Vgl. Angaben des BMBF: www.bmbf.de/de/gesundheitszentren.php (letzter Zugriff: 16.09.2014).

Eine Schnittstelle zwischen universitärer und institutioneller Forschung stellt das Netzwerk *Nationale Kohorte* dar. Die im Jahr 2014 beginnende und über einen Zeitraum von etwa 20 Jahren angelegte Studie soll bei 200 000 freiwilligen Menschen im Alter von 20–69 Jahren den Einfluss von genetischen Faktoren, Umwelt, sozialem Umfeld und Lebensstil auf die Entstehung häufiger chronischer Erkrankungen untersuchen. Von dem zu erwartenden Erkenntnisgewinn verspricht man sich u. a. einen Beitrag zur individuellen Krankheitsprävention. Ein weiteres populationsbasiertes Projekt stellt die im Jahr 1997 ins Leben gerufene *SHIP-Studie (study of health in Pomerania)* dar, bei der umfassende longitudinale Daten von mehreren Tausend Probanden aus der Region Vorpommern zur Erforschung der komplexen Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren, subklinischen Auffälligkeiten und manifesten Erkrankungen gesammelt werden. Die Untersuchungen reichen vom Interview über Laboranalysen, Blutdruckmessungen, Zahn-, Haut-, kardiometabolischen und Ultraschalluntersuchungen bis hin zum Ganzkörper-MRT und schließen die Lagerung von Proben und Daten in einer Biobank ein.

9.2 Europäische Förderprogramme und -strukturen

Auch in der Europäischen Union wird die Individualisierte Medizin als bedeutende Entwicklung wahrgenommen und auf mehreren Ebenen gefördert. Im Rahmen des EU-Forschungsrahmenprogramms *Zusammenarbeit (FP7)* wurden von 2007 bis 2012 schätzungsweise 1 Milliarde Euro für Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt, die die Individualisierte Medizin vorangetrieben haben (Europäische Kommission, 2013). Die EU-Kommission veranstaltete in Brüssel im Mai 2011 die Konferenz *European Perspectives in Personalised Medicine*, in der 450 Vertreter aus Politik, akademischer und industrieller

Forschung, Patientenverbänden und Kliniken die notwendigen Maßnahmen zum Ausbau der Individualisierten Medizin identifiziert und priorisiert haben. Beispiele für Projektförderungen mit Bezug zur Individualisierten Medizin im *FP7* sind das im Jahr 2008 bewilligte, mit 90 Millionen Euro geförderte französische FuE-Projekt *ADNA* und das Projekt *PHGEN I und II (Public Health Genomics European Network)*. In einem weiteren Projekt (*P-medicine*) im Rahmen des *FP7* arbeiten 19 Partner aus 9 EU-Ländern zusammen, um neues Wissen zum Thema Individualisierte Medizin zu gewinnen und Schwierigkeiten in der klinischen Forschung zu überwinden.

Im Oktober 2011 startete das europäische *Blueprint*-Projekt mit einer Gesamtfördersumme von 30 Millionen Euro über 5 Jahre. Das Projekt befasst sich ausschließlich mit der Entschlüsselung der Epigenome von Blutzellen und erforscht, wie sich Epigenome bei Krankheit, Alterung und wechselnden Umfeldern entwickeln und auf medikamentöse Behandlungen reagieren.

Das neue Rahmenprogramm für Forschung und Innovation der EU, genannt *Horizont 2020*, setzt die Aktivitäten des *FP7* fort. Für den Zeitraum von 2014 bis 2020 steht ein Forschungsbudget von rund 80 Milliarden Euro zur Verfügung, von dem ca. 13 Milliarden Euro für Themen aus dem Bereich Lebenswissenschaften vorgesehen sind.²⁵ Das Querschnittsthema Individualisierte Medizin reicht in alle vier Programmteile des *Horizont 2020* hinein. Im Gegensatz zum Vorläuferprogramm (*FP7*) ist beabsichtigt, die Antrags- und Verwaltungsverfahren für *Horizont 2020* wesentlich zu vereinfachen.

Zusätzlich haben sich auf europäischer Ebene Informations- und Diskussi-

²⁵ Vgl. www.nks-lebenswissenschaften.de (letzter Zugriff: 16.09.2014).

onsplattformen mit dem Ziel gegründet, die Individualisierte Medizin in Europa stärker zu fördern. Dazu gehört die Non-profit-Organisation *European Personalised Medicine Assoziation* (EPEMED) mit einem besonderen Fokus auf Entwicklung und Anwendung von Diagnostika. Weitere Plattformen sind die *European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine*, die sich als europäischen Koordinator auf dem Gebiet der Individualisierten Medizin sieht, und die im Jahr 2012 gegründete Vereinigung *European Alliance for Personalised Medicine* (EAPM), in der Patientenvertreter, Gesundheitsexperten und -organisationen sich für die individualisierte Patientenfürsorge einsetzen.

Die *Innovative Medicines Initiative* (IMI), die größte europäische, öffentlich-private Initiative für die Entwicklung besserer und sicherer Arzneimittel, hat sich zum Ziel gesetzt, den Weg für die Etablierung der Individualisierten Medizin zu ebnen und damit deren Weiterentwicklung zu beschleunigen. Die Anschlussinitiative *IMI2* hat ein Gesamtbudget von 3,3 Milliarden Euro, welches zu etwa gleichen Teilen von der EU im Rahmen von *Horizont 2020* und der *European Federation of Pharmaceutical Industries & Associations* (EFPIA) getragen wird.

9.3 Bedeutung klinischer Forschung für die Entwicklung und Evaluation individualisierter Therapieverfahren: Translationale Medizin

Der Erfolg der Individualisierten Medizin hängt u. a. davon ab, wie schnell Forschungsergebnisse in die klinische Praxis übertragen werden können (Translationale Medizin). Aufgrund der räumlichen Nähe von Forschung und Praxis an Universitätsklinika ist dieser Prozess strukturell derzeit in seiner gesamten thematischen Breite auch dort am effizientesten umsetzbar. Translationale Medizin erfordert enge

Interaktionen wissenschaftlich ausgewiesener Gruppen mit den in der Krankenversorgung tätigen, wissenschaftlich geschulten Ärzten. Eines der häufigsten Probleme der Translationalen Medizin besteht in der mangelnden finanziellen Unterstützung durch entsprechende öffentliche und private Geldgeber, vor allem in der Phase des Übergangs zwischen der präklinischen und der klinischen Forschung. Dies stellt einen kritischen Abschnitt in der Entwicklung neuer Therapien dar, in dem zwar erfolgsversprechende *in vitro* bzw. tierexperimentelle Ergebnisse vorliegen, die Finanzierung für die ersten klinischen Studien bis hin zum endgültigen Nachweis der Wirksamkeit aufgrund des hohen ökonomischen Risikos jedoch ausbleibt. Um innovative Therapien effektiv erschließen zu können, sollten finanzielle Instrumente zur leichteren Überbrückung dieser kritischen Phase geschaffen werden. Mittel könnten dabei z. B. über Stiftungen und nationale Förderungsprogramme erworben werden. Auch translationale Bemühungen in der Biomarkerforschung, wie das internationale Verbundnetz *Bio-banking & Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) verdienen Unterstützung. Innerhalb der Fördermaßnahmen sollte auch die Zusammenarbeit zwischen der pharmazeutischen und akademischen Forschung gestärkt werden, wobei die Unabhängigkeit letzterer gewahrt werden sollte.

Die immer komplexeren Fragestellungen der klinischen Forschung, insbesondere in der Individualisierten Medizin, stellen so hohe Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen, dass möglicherweise künftig nur noch große Forschungsorganisationen und Industrieunternehmen solche Studien finanzieren können. Infolgedessen könnte sich die Forschung bald auf sehr wenige Organisationen konzentrieren. Eine Konzentration klinischer Studien auf wenige Einrichtungen und Geldgeber könnte an einer entscheidenden Stelle der Transla-

tionalen Medizin zu einem verhängnisvollen Erkenntnisengpass führen. Um diesem Trend entgegenzuwirken, sollte der bürokratische Aufwand der klinischen Forschung, der solche Konzentrationen unbeabsichtigt unterstützt, vermindert werden.

Sind Therapien erst einmal zugelassen, entscheiden häufig sehr unterschiedliche, auch wirtschaftliche Interessen über deren weitere Evaluation. Diese Überlegungen gelten gegenwärtig in besonderer Weise für die wachsende Anzahl zielgerichteter, oft sehr teurer Therapieverfahren in der Onkologie (s. a. Kap. 6.2). In vielen Fällen bleibt jedoch letztlich unklar, ob die neu zugelassenen Medikamente in der Praxis die Prognose bzw. Lebensqualität wirklich verbessern oder ob das Indikationsgebiet, d. h. die Patientenzielgruppe, noch genauer definiert und damit verkleinert werden sollte. Dies gilt auch für *orphan drugs*, für die aufgrund ihres Sonderstatus kein Nachweis des Zusatznutzens erbracht werden muss (s. a. Kap. 8.1). Die Entwicklung einer Strategie zur versorgungsnahen Evaluation neuer individualisierter Diagnostika und Therapeutika im Anschluss an ihre Zulassung ist daher dringend geboten. Hier sollten auch die Kostenträger stärker in den Vordergrund treten, z. B. durch die Einführung neuer Bildungs- oder Omics-Technologien in den klinischen Alltag im Rahmen von Registerstudien.

9.4 Neue Anforderungen an Ausbildung und Qualifikation des im Gesundheitswesen tätigen Personals

Für die Implementierung der Individualisierten Medizin in der Gesundheitsversorgung wird die Bereitschaft der Ärzte, neue Diagnose- und Therapieverfahren zu nutzen, von ausschlaggebender Bedeutung sein. Daher sollten Rahmenbedingungen geschaffen werden, den Ärzten und weiteren im Gesundheitswesen tätigen Perso-

nen in der Aus- und Weiterbildung sowie durch regelmäßige Fortbildung das erforderliche Wissen, insbesondere auf dem Gebiet der Genotyp-Phänotyp-Korrelation und der zugehörigen molekularen Analyseverfahren, zu vermitteln. Dies wird zum Teil auch ganz neue Lehrkonzepte erfordern. Dazu gehört zunächst auch eine genaue Abklärung, welches Fachwissen und welche Kompetenzen (auch psychosoziale und kommunikative) für das Verständnis und die Anwendung der individualisierten Verfahren essenziell sind. Zugleich wird eine entsprechende Reform der Approbationsordnung als wichtig erachtet, da die Individualisierte Medizin bislang in keinem der Curricula der medizinischen Ausbildung in den europäischen Ländern formal berücksichtigt wird und zunehmend ein „Wildwuchs“ selbsternannter Experten für Individualisierte Medizin zu beobachten ist. Weiterhin wird die Stärkung neuer, hochspezialisierter medizinischer Berufsgruppen mit erweiterten Kenntnissen in Molekularbiologie und Bioinformatik als zweckmäßig angesehen. Mit der verfeinerten Zuordnung von Erkrankungen zu molekulartaxonomischen Gruppen werden neue Entwicklungen des ärztlichen Berufsstandes, d. h. der Fachgesellschaften, eingeleitet werden.

In Deutschland wurden in den letzten Jahren der nachhaltige Ausbau von IT-Infrastruktur und die Förderung der Ausbildung von Bioinformatikspezialisten vernachlässigt. Zur Bewältigung der verfügbaren Informationsflut benötigen die Ärzte Instrumente, die ihre Behandlungsentscheidung erleichtern, z. B. evidenzbasierte Leitlinien und IT-basierte kontinuierlich mit neuen Daten aktualisierte Entscheidungshilfen. Diese werden zukünftig für die Individualisierte Medizin in steigendem Maße von Bedeutung sein. Wie in Kapitel 7.7 bereits angesprochen, wird es in der Individualisierten Medizin aufgrund des Bedarfs an interdisziplinären fachlichen Kompetenzen höchstwahrscheinlich zunehmend zu ei-

ner Arbeitsteilung zwischen Medizinerinnen, Molekularbiologen, Bioinformatikern und Ingenieuren kommen. Die letztgenannten Gruppen sollten auch in Grundlagen der Humanmedizin geschult sein.

9.5 Versorgungsstrukturen einer individualisierten Gesundheitsversorgung

Die allgemeine medizinische Versorgung wird durch ambulante (z. B. niedergelassene Ärzte, Apotheken, Pflegedienste) und stationäre (z. B. Krankenhäuser, Rehakliniken) Versorgungsstrukturen sichergestellt. Voraussetzungen und Konsequenzen für das Gesundheitswesen bei einer weitgehenden Umstellung auf die Individualisierte Medizin sind Gegenstand teils kontroverser Diskussionen und noch weitgehend ungeklärt. Sie werden im Rahmen dieser Studie nur peripher behandelt.

9.5.1 Die Rolle des aufgeklärten Patienten

Für die Akzeptanz und Integration der Individualisierten Medizin in die Gesundheitsversorgung spielt neben der Erreichbarkeit der ausführenden Institution auch die Gesundheitskompetenz (*health literacy*) aller Beteiligten eine entscheidende Rolle (Berkman et al., 2011). Unter diesem vielschichtigen Begriff versteht man die Entscheidungsfähigkeit des Einzelnen, Entscheidungen zu treffen, die sich positiv auf die Gesundheit auswirken. Gesundheitskompetenz ist stark vom Bildungsgrad der jeweiligen Person abhängig und bei Fragen nach gerechten, nicht diskriminierenden Zugangswegen zur Individualisierten Medizin ein maßgeblicher Faktor (Berkman et al., 2011). Die Gesundheitskompetenz beeinflusst darüber hinaus die gesundheitliche Eigenverantwortung (s. Kap. 7.9) und nachhaltige persönliche Motivation zur Durchführung präventiver und therapeutischer Maßnahmen sowie das verantwortungsvolle Verhalten in Bezug auf die Gesundheit Dritter (Nutbeam, 2000).

Es ist davon auszugehen, dass sich auch das Arzt-Patient-Verhältnis in der Individualisierten Medizin weiter wandeln wird. Dieses war lange Zeit eher paternalistisch geprägt, d. h. der Arzt informierte den Patienten über die seiner Meinung nach relevante Sachlage und entschied eigenständig, welche Behandlung für den Patienten am besten geeignet sei. Daraus ist mittlerweile ein mehr informatives bzw. partnerschaftliches Verhältnis geworden, in dem beide Partner auf der Grundlage meist sehr komplexer Informationen eine gemeinsame diagnostische bzw. therapeutische Entscheidung treffen. Eine selbstbestimmte Entscheidung des mündigen Patienten (s. a. Kap. 7.5) ist allerdings nur möglich, wenn er über aktuelle, qualitativ hochwertige und neutrale Informationen verfügt. Hier liegt eine große Herausforderung für die Individualisierte Medizin, denn die Ärzte sind bereits heute zeitlich und fachlich kaum mehr in der Lage, alle relevanten Krankheitszusammenhänge und Therapieoptionen vollständig zu erläutern, um den Patienten angemessen zu beraten. Hinzu kommt, dass insbesondere Patienten mit Tumorerkrankungen bereits vermehrt durch Kompetenzteams in großen Einrichtungen behandelt werden. Es muss dabei verstärkt darauf Wert gelegt werden, dass der jeweilige ärztliche Ansprechpartner in der Lage ist, die interdisziplinären Aspekte der Behandlung dem Patienten verständlich zu vermitteln. Patienten informieren sich zudem immer häufiger über die zahlreichen, von unterschiedlichen Interessengruppen geschaffenen Internetportale und tauschen Erfahrungen in Selbsthilfegruppen oder sozialen Netzwerken untereinander aus. Daher ist es wichtig, dass qualitätsgesicherte, verständliche Informationsplattformen zur Verfügung stehen, auf die Patienten und auch Ärzte frei zugreifen können, um sich ergänzend zu informieren.²⁶ Beispielhaft

²⁶ Dieses Thema wird ausführlich erörtert in Nuffield Council on Bioethics (2010).

dafür ist der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums. Auch einige Krankenkassen bieten bereits seit Jahren eine kostenfreie telefonische Patientenberatung durch Fachärzte an.

9.5.2 Steuerung neuer komplexer klinischer Abläufe

Auf dem Gebiet der stationären Versorgung werden ebenfalls Anpassungen des Organisationsablaufs an die Bedingungen der Individualisierten Medizin erforderlich sein. Dazu gehört z. B. die koordinierte Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen. Bereits im Jahr 2002 hat das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (heute Bundesministerium für Gesundheit) strukturierte Behandlungsprogramme (Disease-Management-Programme) zur Verbesserung von Ablauf und Qualität der Versorgung chronisch Kranker (Diabetes mellitus Typ II und Brustkrebs) empfohlen, die im Hinblick auf die Einführung individualisierter Verfahren in die medizinische Praxis weiter ausgebaut werden könnten. In der Onkologie beispielsweise wird die Behandlung von Patienten zunehmend in von Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten gemeinsam betriebene Zentren oder Netzwerke verlegt. Im Zusammenhang mit den immensen Datenmengen, die im Rahmen individualisierter Diagnose- und Therapieverfahren anfallen, müssen bestehende Datenbanken ausgebaut bzw. neue Datenbanken geschaffen werden. Der Zugriff darauf unterliegt ethisch-rechtlichen Einschränkungen, wie sie in Kapitel 7.3 ausgeführt sind.

Ein wichtiges Stueurelement in der deutschen Gesundheitsversorgung ist das im Jahr 2012 in Kraft getretene Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VStG), das eine bedarfsgerechte und flächendeckende medizinische Versorgung gewährleisten soll. Die hierin angestrebte schrittweise Verzahnung von ambulanten und stationären Versor-

ungsstrukturen und die Bereitstellung eines schnellen und effektiven Zugangs zu medizinischen Innovationen können dazu beitragen, die Implementierung individualisierter Verfahren in die medizinische Praxis zu beschleunigen. Die Etablierung von effizienten Versorgungsstrukturen für die Individualisierte Medizin hängt auch entscheidend von der Bereitschaft der Kostenträger ab. Dabei kommt der vom BMBF, BMG und den GKV-Spitzenverbänden geförderten Versorgungsforschung eine wesentliche Rolle zu. Dieser Forschungszweig untersucht die Wirksamkeit, den Einsatz und die Risiken neuer Therapien in der klinischen Praxis unter Einbeziehung ökonomischer Aspekte.

9.5.3 Standardisierung der Erhebung von Anamnese und Phänotyp

Eines der zentralen Probleme bei der Implementierung der Individualisierten Medizin in den klinischen Alltag besteht in einer exakten, reproduzierbaren und kostengünstigen Erhebung (familien)anamnestischer Daten sowie in einer Merkmalerhebung von Patienten (klinische Phänotypisierung). Bei letzterem kann es sich um gängige Parameter wie Gewicht oder Blutdruck handeln, die täglich mit einfachen technischen Mitteln erhoben werden, oder um spezielle Analysen (z. B. Tumorgröße mittels MRT). Qualität und Zuverlässigkeit der Bestimmung der Anamnese und klinischer Parameter sind eine wesentliche Voraussetzung für den gesamten individuellen Behandlungsprozess. Derzeit erfolgt jedoch die Erhebung selbst einfacher Parameter meist ungenau und ist eher orientierender Natur. Um z. B. den Blutdruck exakt zu bestimmen, sind mehrere konsekutive Messungen nach einer definierten Ruhephase notwendig. Ein solches Vorgehen ist aus Kosten- und organisatorischen Gründen gegenwärtig kaum flächendeckend durchführbar.

Um mit diesem Problem umzugehen, kann man zum einen die im Rahmen des regulären klinischen Betriebs erhobe-

nen Parameter anschließend mit geeigneten statistischen Verfahren auf ihre Validität untersuchen. Auf diesem Wege können Daten aus den elektronischen Patientenakten direkt verwendet werden (Denny et al., 2013). Alternativ können bei ausgewählten Patienten klinische Phänotypen von hoher Qualität erhoben werden, die dann ohne weitere Bearbeitung verwendet werden (Lieb et al., 2012). Problematisch und bisher nur bedingt gelöst ist die Standardisierung der klinischen Phänotypisierung. So sind etwa quantitative Befunde aus bildgebenden Verfahren häufig abhängig von der eingesetzten Technik und außerdem mit einer hohen subjektiven Komponente durch den beurteilenden Arzt assoziiert. Daher müssen solche Befunde von mehreren Fachärzten bestätigt werden. Diese Problematik ist nur durch eine Zertifizierung der Untersucher mit einer nachgeschalteten permanenten Qualitätskontrolle an standardisierten Untersuchungsobjekten zu umgehen. Analoge Überlegungen gelten auch für die Anamnese. Hier sind einheitliche und zuverlässige Erhebungen unabdingbar. Diese Informationen machen auch einen erheblichen Teil des Wertes biologischer Proben in Biobanken (s. Kap. 2.9) aus.

Weiterhin ist der Ausbau der informationstechnologischen Ausstattung der Krankenhäuser dringend erforderlich, um komplexe Patienteninformationen in möglichst einheitlicher, digitaler Form in einer elektronischen Patientenakte zu verknüpfen und barrierefrei den behandelnden Ärzten zugänglich zu machen. Die Entwicklung der dafür notwendigen Auswertungsalgorithmen steht teilweise noch am Anfang (s. Kap. 2.10.1). Im internationalen Vergleich befindet sich Deutschland im Bereich der Krankenhausinformatik im Hintertreffen, weil IT-Lösungen in den Kliniken, wenn überhaupt vorhanden, meist heterogen sind. Aufgrund der unterschiedlichen Krankenhausfinanzierung der Bundesländer gibt es selbst in einigen Universitätskliniken noch erhebliche De-

fizite, die nur durch gezielte Investitionen behoben werden können. Erstrebenswert ist die Qualitätskontrolle und Standardisierung der Patientendaten, sodass auch der Datenaustausch zwischen den Kliniken und niedergelassenen Ärzten möglich ist. Dies kann u. a. nicht notwendige Doppeluntersuchungen und Medikationsfehler verhindern. Es stellt sich aber auch die bedeutsame Frage, wer letztlich für die digitalen Patienteninformationen in der Individualisierten Medizin rechtlich sowie finanziell verantwortlich sein wird. Ebenso ist die Gewährleistung des Datenschutzes ohne die gleichzeitige Erzeugung großer Barrieren für die medizinische Forschung keine triviale Aufgabe.

9.6 Regulatorische Aspekte

In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für die Zulassung und Freigabe von biomedizinischen Arzneimitteln (z. B. Impfstoffe, Zell- und Gentherapeutika) sowie für die Genehmigung klinischer Studien zu den von ihm betreuten Arzneimitteln zuständig und führt zudem eigene Forschung in diesen Bereichen durch. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) übernimmt die Zulassung aller weiteren Arzneimittel, die Risikoerfassung und -bewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehrs. Oberstes Ziel der Maßnahmen beider Bundesoberbehörden ist die Erhöhung der Arzneimittelsicherheit und damit letztlich der Patientensicherheit.

Seitens der Industrie wird in langen Bearbeitungszeiten, insbesondere für die Genehmigung von klinischen Forschungsvorhaben, welche aufgrund fehlender Abgrenzungen in den Regelungsbereich der Röntgen- bzw. Strahlenschutzverordnung und damit in den Zuständigkeitsbereich des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) fallen, eine große Hürde gesehen (vfa & BPI, 2011). Dies liegt vor allem daran,

dass für die Genehmigung von Studien durch das BfS keine Fristenregelung gilt. Dadurch kommt es häufig zu erheblichen Verzögerungen beim Beginn von klinischen Studien, sodass sich Deutschland wegen der Zeitverzögerungen an zahlreichen internationalen Studien nicht beteiligen kann. Darunter fallen vermehrt auch individualisierte Ansätze. Es ist dabei anzumerken, dass durch die Zeitverzögerung auch die Patientensicherheit gefährdet werden kann, wenn neue Diagnostika und Medikamente erst nach Jahren zugelassen werden und zwischenzeitlich Patienten erhebliche Nachteile erleiden.

Für die Erteilung einer europaweiten Genehmigung für die Markteinführung von Arzneimitteln (zentralisiertes Verfahren) ist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zuständig. Die Zulassung aller mit Hilfe biotechnologischer Verfahren hergestellten Arzneimittel sowie aller Medikamente zur Behandlung von HIV, Tumoren, Diabetes, neurodegenerativen Erkrankungen und seltenen Erkrankungen (*orphan drugs*) muss über dieses zentralisierte Verfahren erfolgen. Auch Anträge auf Erteilung der zentralisierten Genehmigung sonstiger Arzneimittel, die eine therapeutische, wissenschaftliche oder technische Innovation darstellen, können von der EMA wissenschaftlich beurteilt und genehmigt werden.

Die meist noch praktizierte getrennte Handhabung von Pharmaka und Medizinprodukten zur Laboruntersuchung von aus dem Körper stammenden Proben (sogenannte *in-vitro*-Diagnostika), stellt eine Hürde für die bezüglich der Individualisierten Medizin häufig zweckmäßige Tandementwicklung neuer Arzneimittel und deren Begleitdiagnostika (*companion diagnostics*) dar. Die EMA wie auch die amerikanische FDA nehmen zunehmend Einfluss auf die Entwicklung und Validierung von Biomarkern, und es ergibt sich die Forderung nach einer ver-

einfachten gemeinsamen Zulassung von Diagnostika und korrespondierenden Therapeutika in einem Verfahren. Dies dürfte entscheidend zum Wohl der Patienten beitragen.

9.7 Fazit

Individualisierte Medizin erfordert weitreichende strukturelle Anpassungen in Lehre, Forschung und Versorgung. Dies ist mit einem erheblichen Finanzbedarf verbunden. Bestehende deutschland- und EU-weite Forschungsprogramme stellen bereits entscheidende Weichen für die Individualisierte Medizin. Die Übertragung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis ist derzeit strukturell in ihrer gesamten thematischen Breite in der universitären Medizin am effizientesten umsetzbar. Dem sollten Forschungsförderprogramme Rechnung tragen. Zu den strukturellen Voraussetzungen für die Individualisierte Medizin gehören auch die präzise und vereinheitlichte Erhebung von Anamnese und klinischem Phänotyp sowie eine ausgebaut, vernetzte Krankenhausinformatik. Durch entsprechende Lehrkonzepte, Leitlinien und Informationstechnologie sollte die Bereitschaft aller im Gesundheitswesen tätigen Personen zur Anwendung neuer individualisierter Verfahren erhöht werden.

Qualität, Verlässlichkeit und zeitnahe Verfügbarkeit neuer Testverfahren sind für die Entwicklung und Anwendung individualisierter Therapien von entscheidender Bedeutung. Die gemeinsame Entwicklung und Zulassung individualisierter Therapeutika und begleitender Diagnostika (*companion diagnostics*) können einen wesentlichen Beitrag zum Therapieerfolg und zur Vermeidung von wirkungslosen Therapien leisten. Zur Förderung von *companion diagnostics* sollten die Kostenträger harmonisierte Zulassungsprozesse und Vergütungsmodalitäten entwickeln.

Die von wirtschaftlichen Interessen unabhängige Evaluation individualisierter Diagnostika und Therapeutika nach deren Zulassung ist wichtig, um deren Kosten-Nutzen-Verhältnis unter Alltagsbedingungen zu bestimmen. Neben den Patienten profitieren auch Kostenträger langfristig von einer durch unabhängige Studien ermittelten Evidenz für innovative Verfahren. Daher sollten Patientenorganisationen, Politiker, Kostenträger und Ärzte gemeinsam darauf hinwirken, dass auch künftig genügend Mittel für die unabhängige Erarbeitung dieser Evidenz durch Versorgungsforschung und Therapieoptimierungsstudien bereitstehen.

10 Anhang

10.1 Literatur

- Adjei AA, Christian M, Ivy P (2009) Novel Designs and End Points for Phase II Clinical Trials. *Clinical Cancer Research* 15: 1866–1872
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P et al. (2014) Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine* 370: 1889–1898
- Akademie der Wissenschaften in Hamburg, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina (Hrsg) (2013) Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven. de Gruyter, Berlin
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE et al. (2010) Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncology* 11: 55–65
- Albalat A, Franke J, Gonzalez J, Mischak H, Züribig P (2013) Urinary proteomics based on capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry in kidney disease. *Methods in Molecular Biology* 919: 203–213
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC et al. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7: 270–279
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Borresen-Dale A-L et al. (2013) Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500: 415–421
- AMS – Academy of Medical Sciences (2013) Realising the potential of stratified medicine. Academy of Medical Sciences, London
- Andaloussi AE, Hammond SM, Mager I, Wood JA (2012) Use of Cell-Penetrating-Peptides in Oligonucleotide Splice Switching Therapy. *Current Gene Therapy* 12: 161–178
- Annemans L, Redekop K, Payne K (2013) Current Methodological Issues in the Economic Assessment of Personalized Medicine. *Value in Health* 16: 20–26
- Antunovic SS, Lukac M, Vujovic D (2013) Longitudinal Cystic Fibrosis Care. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93: 86–97
- Arrowsmith J (2011) Trial watch: Phase III and submission failures: 2007–2010. *Nature Reviews Drug Discovery* 10: 87–87
- Assassi S, Radstake TR, Mayes MD, Martin J (2013) Genetics of scleroderma: implications for personalized medicine? *BMC Medicine* 11: 9
- Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, Peck CC, Schooley RT, Spilker BA et al. (2001) Biomarkers and surrogate end-points: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69: 89–95
- Bailey DL, Barthel H, Beuthin-Baumann B, Beyer T, Bisdas S, Boellaard R, Czernin J, Drzezga A, Ernemann U, Franzius C et al. (2014) Combined PET/MR: Where Are We Now? Summary Report of the Second International Workshop on PET/MR Imaging April 8–12: 2013; Tübingen, Germany. *Molecular Imaging and Biology* 16: 295–310
- Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, Hylton NM, Berry DA, Esserman LJ (2009) I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 86: 97–100
- Bartram CR, Beckmann JP, Breyer F, Fey GH, Fonatsch C, Irrgang B, Taupitz J, Seel K-M, Thiele F (2007) Humangenetische Diagnostik: Wissenschaftliche Grundlagen und gesellschaftliche Konsequenzen. Springer, Berlin Heidelberg
- Bassingthwaite J, Hunter P, Noble D (2009) The Cardiac Physiome: perspectives for the future. *Experimental Physiology* 94: 597–605
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM et al. (2012) Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 367: 795–804
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K (2011) Low Health Literacy and Health Outcomes: An Updated Systematic Review. *Annals of Internal Medicine* 155: 97–107
- Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (Hrsg) (2013) Stellungnahme zu den neuen Sequenzierungstechniken und ihren Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung. Berlin
- Blair E, Stratton E, Kaufmann M (2012) Aligning the Economic Value of Companion Diagnostics and Stratified Medicines. *Journal of Personalized Medicine* 2: 257–266
- Bleyer A, Welch HG (2012) Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *New England Journal of Medicine* 367: 1998–2005
- Bock C, Lengauer T (2012) Managing drug resistance in cancer: lessons from HIV therapy. *Nature Reviews Cancer* 12: 494–501
- Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H (2012) *Pathologie*. Elsevier Urban und Fischer, München

- Booth DR, Ahlenstiel G, George J (2012) Pharmacogenomics of hepatitis C infections: personalizing therapy. *Genome Medicine* 4: 1–10
- Borody TJ, Khoruts A (2012) Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 9: 88–96
- Böttcher T, Rolfs A, Meyer B, Grossmann A, Berg D, Kropp P, Benecke R, Walter U (2013) Clinical genetic brain sonographic features related to Parkinson's disease in Gaucher disease. *Journal of Neurology* 10: 2523–2531
- Bratan T, Wydra S (2013) Technischer Fortschritt im Gesundheitswesen: Quelle für Kostensteigerungen oder Chance für Kostensenkungen?. TAB-Arbeitsbericht Nr 157, vorläufige Fassung. Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag. Berlin. Abrufbar unter: www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab157.pdf; letzter Zugriff: 17.09.2014
- Brauch H, Schwab M (2014) Prediction of tamoxifen outcome by genetic variation of CYP2D6 in postmenopausal women with early breast cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology* 77: 695–703
- Brazil R (2014) Venter to sequence longevity *Nature Biotechnology* 32: 406–406
- Britten CM, Singh-Jasuja H, Flamion B, Hoos A, Huber C, Kallen K-J, Khleif SN, Kreiter S, Nielsen M, Rammensee H-G et al. (2013) The regulatory landscape for actively personalized cancer immunotherapies. *Nature Biotechnology* 31: 880–882
- Brown KK, Rehm HL (2012) Molecular Diagnosis of Hearing Loss. *Current Protocols in Human Genetics* 72: 916:9161–91616
- Canestaro WJ, Brooks DG, Chaplin D, Choudhry NK, Lawler E, Martell L, Brennan T, Wassman ER (2012) Statin Pharmacogenomics: Opportunities to Improve Patient Outcomes and Healthcare Costs with Genetic Testing. *Journal of Personalized Medicine* 2: 158–174
- Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, Lower M, Roemer N, van de Graaf J, de Selmi A, Diken M, Boegel S, Paret C et al. (2012) Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Research* 72: 1081–1091
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M et al. (2011) Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine* 364: 2507–2516
- Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HYK, Chen R, Miriami E, Karczewski KJ, Hariharan M, Dewey FE et al. (2012) Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes. *Cell* 148: 1293–1307
- Cho I, Blaser MJ (2012) The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics* 13: 260–270
- Chung Y-L, Griffiths JR (2008) Using Metabolomics to Monitor Anticancer Drugs. In: Kroemer G, Keun H, Mumberg D, Petersen K, Riefke B, Steger-Hartmann T (Hrsg) *Oncogenes Meet Metabolism*. Springer, Berlin Heidelberg, S 55–78
- Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, Provost J-P, Le Net J-L, Baker D, Walley RJ et al. (2006) Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature* 440: 1073–1077
- Cohen MH, Farrell A, Justice R, Pazdur R (2009) Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *The Oncologist* 14: 174–180
- Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P et al. (2002) CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 346: 235–242
- Coon JJ, Züribig P, Dakna M, Dominiczak AF, Decramer S, Fliser D, Frommberger M, Golovko I, Good DM, Herget-Rosenthal S et al. (2008) CE-MS analysis of the human urinary proteome for biomarker discovery and disease diagnostics. *Proteomics Clinical Applications* 2: 964
- Cox J, Mann M (2011) Quantitative High-Resolution Proteomics for Data-Driven Systems Biology. *Annual Review of Biochemistry* 80: 273–299
- Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, Jessup JM, Hruszkewycz AH, Koehler M, Parchment R, Ratain MJ, Shankar LK, Stadler WM et al. (2010) Guidelines for the Development and Incorporation of Biomarker Studies in Early Clinical Trials of Novel Agents. *Clinical Cancer Research* 16: 1745–1755
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W et al. (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417: 949–954
- Davis JC, Furstenthal L, Desai AA, Norris T, Sutaria S, Fleming E, Ma P (2009) The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nature Reviews Drug Discovery* 8: 279–286
- Davis PB, Yasothan U, Kirkpatrick P (2012) Ivacaftor. *Nature Reviews Drug Discovery* 11: 349–350
- Debré P, Aravind L, Zetterberg H, Wallin ÅK, Blennow K, Hansson O (2012) Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42: but not of tau are fully changed already 5 to 10 years before the onset of alzheimer dementia. *Archives of General Psychiatry* 69: 98–106
- Denny JC, Bastarache L, Ritchie MD, Carroll RJ, Zink R, Mosley JD, Field JR, Pulley JM, Ramirez AH, Bowton E et al. (2013) Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association study data. *Nature Biotechnology* 31: 1102–1111
- Deutscher Ethikrat (Hrsg) (2010) *Humanbiobanken für die Forschung*. Deutscher Ethikrat, Berlin
- Deutscher Ethikrat (Hrsg) (2013) *Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung*. Deutscher Ethikrat, Berlin
- DiMasi JA, Grabowski HG (2007) The cost of pharmaceutical R&D: is biotech different? *Managerial and Decision Economics* 28: 469–479
- Dolgin E (2010) Big pharma moves from “blockbusters” to “niche busters”. *Nature Medicine* 16: 837–837
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MWN, Silver RT, Goldman JM, Stone RM et al. (2006) Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 355: 2408–2417
- Duttge G (2010) Das Recht auf Nichtwissen in der Medizin. *Datenschutz und Datensicherheit* 34: 34–38
- Eberbach WH (2010) Kommt eine verbindliche „Gesundheitspflicht“? – Eine Territion –. *Medizinrecht* 28: 756–770

- Eberbach WH (2011) Juristische Aspekte einer individualisierten Medizin. *Medizinrecht* 29: 757–770
- Ehrlich M, Lacey M (2013) DNA Hypomethylation and Hemimethylation in Cancer In Epigenetic Alterations in Oncogenesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 754: 31–56
- Eloe-Fadrosh EA, Rasko DA (2013) The Human Microbiome: From Symbiosis to Pathogenesis. *Annual Review of Medicine* 64: 145–163
- Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, Kloor M, Steinke V, Vogel-sang H, Möslin G et al. (2010) Efficacy of Annual Colonoscopic Surveillance in Individuals With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8: 174–182
- Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T Song Y Hyland C Park JO Lindeman N Gale C-M Zhao X Christensen J et al. (2007) MET Amplification Leads to Gefitinib Resistance in Lung Cancer by Activating ERBB3 Signaling *Science* 316: 1039–1043
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Král Z, Fuchs M, Hallek M et al. (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised open-label phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379: 1791–1799
- Eschenhagen T, Blankenberg S (2013) Personalisierte Therapie in der Kardiologie. *Der Internist* 54: 147–154
- Europäische Kommission (2013) Use of “-omics” technologies in the development of personalised medicine. Commission staff working document, SWD(2013) 436 final. Brüssel, Belgien
- European Science Foundation (2012) Personalised Medicine for the European citizen. Straßburg, Frankreich
- FDA – U.S. Food and Drug Administration (2013) Paving the Way for Personalized Medicine – FDA's Role in a new Era of Medical Product Development. Silver Spring, Maryland, USA
- Fears R, ter Meulen V (2013) The perspective from EASAC and FEAM on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *European Journal of Human Genetics* 21: 703–707
- Fernald GH, Capriotti E, Daneshjou R, Karczewski KJ, Altman RB (2011) Bioinformatics challenges for personalized medicine. *Bioinformatics* 27: 1741–1748
- Fineberg HV (2013) The paradox of disease prevention: Celebrated in principle resisted in practice: the paradox of disease prevention. *Journal of the American Medical Association* 310: 85–90
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K et al. (2010) Inhibition of Mutated Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* 363: 809–819
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J et al. (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102: 10604–10609
- Freidlin B, Korn EL (2010) Biomarker-adaptive clinical trial designs. *Pharmacogenomics* 11: 1679–1682
- Freidlin B, McShane LM, Polley M-YC, Korn EL (2012) Randomized phase II trial designs with biomarkers. *Journal of Clinical Oncology* 30: 3304–3309
- Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, Kroemer G (2012) The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 11: 215–233
- Gethmann CF, Thiele F (2008) Ethische Probleme der Molekularen Medizin. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) Grundlagen der Molekularen Medizin. Springer, Berlin Heidelberg, S 510–532
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB (2011) An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 54: 1433–1444
- Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuyd M-S, Illmer T et al. (2014) Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine* 370: 1101–1110
- Goetz MP, Kamal A, Ames MM (2007) Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 83: 160–166
- Greeley SAW, Tucker SE, Naylor RN, Bell GI, Philipson LH (2010) Neonatal diabetes mellitus: A model for personalized medicine. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 21: 464–472
- Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E (2012) Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109: 594–599
- Greenman C, Wooster R, Futreal PA, Stratton MR, Easton DF (2006) Statistical Analysis of Pathogenicity of Somatic Mutations in Cancer. *Genetics* 173: 2187–2198
- Guénard F, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P, Vohl M-C (2013) Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs after maternal gastrointestinal bypass surgery. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 11439–11444
- Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y (2013) Identifying Personal Genomes by Surname Inference. *Science* 339: 321–324
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U et al. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet* 376: 1164–1174
- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144: 646–674
- Hansen RW, Chien RI (1979) The pharmaceutical development process: estimates of development costs and times and the effect of proposed regulatory changes. In: Chien RI (Hrsg) Issues of Pharmaceutical Economics. Lexington Book, Cambridge, USA, S 151–186
- zur Hausen H (2009) Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology* 384: 260–265
- Harris R (2011) Overview of Screening: Where We Are and Where We May Be Headed. *Epidemiologic Reviews* 33: 1–6
- Hartmann JT, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P (2009) Tyrosine Kinase Inhibitors – A Review on Pharmacology Metabolism and Side Effects. *Current Drug Metabolism* 10: 470–481

- Hatz MHM, Schremser K, Rogowski WH (2014) Is Individualized Medicine More Cost-Effective? A Systematic Review. *PharmacoEconomics* 32: 443–455
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C-J, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A et al. (2003) PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 299: 708–710
- Hennen L, Sauter A (2005) Pharmakogenetik: Sachstandsbericht im Rahmen des Monitoring „Gendiagnostik/Gentherapie“ TAB-Hintergrundpapier Nr 13. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin)
- Heyers J (2009) Prädiktive Gesundheitsinformationen – Persönlichkeitsrechte und Dritrinteressen – insbesondere am Beispiel der Gendiagnostik bei Abschluß von Privatversicherungen. *Medizinrecht* 27: 507–512
- Heyn H, Esteller M (2012) DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nature Reviews Genetics* 13: 679–692
- Higano CS, Small EJ, Schellhammer P, Yasothan U, Gubernick S, Kirkpatrick P, Kantoff PW (2010) Sipuleucel-T. *Nature Reviews Drug Discovery* 9: 513–514
- Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, Friedlander P, Gonzalez R, Weber JS, Gajewski TF et al. (2013) Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal Acral Chronically Sun-Damaged Skin. *Journal of Clinical Oncology* 31: 3182–3190
- Holzhütter H-G, Drasdo D, Preusser T, Lippert J, Henney AM (2012) The virtual liver: a multidisciplinary multilevel challenge for systems biology. *Systems Biology and Medicine* 4: 221–235
- Hunter P, Chapman T, Coveney PV, Bono B, de Diaz V, Fenner J, Frangi AF, Harris P, Hose R, Kohl P et al. (2013) A vision and strategy for the virtual physiological human: 2012 update. *Interface Focus* doi: 10.1098/rsfs.2013.0004
- Hunter P, Coveney PV, Bono B, de Diaz V, Fenner J, Frangi AF, Harris P, Hose R, Kohl P, Lawford P et al. (2010) A vision and strategy for the virtual physiological human in 2010 and beyond. *Philosophical Transactions of the Royal Society A* 368: 2595–2614
- Hüsing B, Harting J, Bührlein B, Reiß T, Gisser S (2008) Individualisierte Medizin – personalisiert prädiktiv und präventiv? TAB-Arbeitsbericht Nr. 126. Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin
- Imai K, Kricka LJ, Fortina P (2011) Concordance Study of 3 Direct-to-Consumer Genetic-Testing Services. *Clinical Chemistry* 57: 518–521
- Jahn H, Wittke S, Züribig P, Raedler TJ, Arlt S, Kellmann M, Mullen W, Eichenlaub M, Mischak H, Wiedemann K (2011) Peptide Fingerprinting of Alzheimer's Disease in Cerebrospinal Fluid: Identification and Prospective Evaluation of New Synaptic Biomarkers. *PLoS ONE* 6: e26540
- Jakka S, Rossbach M (2013) An economic perspective on personalized medicine. *The HUGO Journal* 7: 1–6
- Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S (2012) Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. *Nature Reviews Genetics* 13: 395–405
- Kaddurah-Daouk R, Weinshilboun RM (2014) Pharmacometabolomics: Implications for Clinical Pharmacology and Systems Pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 95: 154–167
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R et al. (2010) Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 362: 2260–2270
- Kersten J (2011) Die genetische Optimierung des Menschen – Plädoyer für eine Kritik unserer genetischen Vernunft. *Juristenzeitung* 66: 161–168
- Khoury MJ, Gwinn ML, Glasgow RE, Kramer BS (2012) A Population Approach to Precision Medicine. *American Journal of Preventive Medicine* 42: 639–645
- Khoury MJ, Janssens ACJW, Ransohoff DF (2013) How can Polygenic Inheritance be used in Population screening for Common Diseases? *Genetics in Medicine* 15: 437–443
- Kimura T, McKolanis JR, Dzubinski LA, Islam K, Potter DM, Salazar AM, Schoen RE, Finn OJ (2013) MUC1 Vaccine for Individuals with Advanced Adenoma of the Colon: A Cancer Immunoprevention Feasibility Study. *Cancer Prevention Research* 6: 18–26
- Kitsios GD, Kent DM (2012) Personalised medicine: not just in our genes. *BMJ* 344: e2161–e2161
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Koehler O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B (2005) EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine* 352: 786–792
- Kolch W, Pitt A (2010) Functional proteomics to dissect tyrosine kinase signalling pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer* 10: 618–629
- Kollek R, Feuerstein G, Schmedders M, van Aken J (2004) Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen Anspruch und Wirklichkeit der „individualisierten Medizin“. Nomos, Baden-Baden
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM (2008) Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. *Annals of Pharmacotherapy* 42: 1017–1025
- Kubinyi H (2003) Drug research: myths hype and reality. *Nature Reviews Drug Discovery* 2: 665–668
- Langanke M, Brothers KB, Erdmann P, Weinert J, Krafczyk-Korth J, Dörr M, Hoffmann W, Kroemer HK, Assel H (2011) Comparing different scientific approaches to personalized medicine: research ethics and privacy protection. *Personalized Medicine* 8: 437–444
- Langbaum JB, Fleisher AS, Chen K, Ayutyanont N, Lopera F, Quiroz YT, Caselli RJ, Tariot PN, Reiman EM (2013) Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 9: 371–381
- Leblond F, Davis SC, Valdés PA, Pogue BW (2010) Pre-clinical whole-body fluorescence imaging: Review of instruments methods and applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 98: 77–94
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto J-M, Kennedy S et al. (2013) Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500: 541–546

- Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, Mowry BJ, Thapar A, Goddard ME, Witte JS et al. (2013) Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics* 45: 984–994
- Lengauer T, Pfeifer N, Kaiser R (2014) Personalized HIV therapy to control drug resistance. *Drug Discovery Today: Technologies* 11: 57–64
- Li J, Chen F, Cona MM, Feng Y, Himmelreich U, Oyen R, Verbruggen A, Ni Y (2012) A review on various targeted anticancer therapies. *Targeted Oncology* 7: 69–85
- Lieb W, Völzke H, Pulley JM, Roden DM, Kroemer HK (2012) Strategies for Personalized Medicine-Based Research and Implementation in the Clinical Workflow. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 92: 443–445
- Lin NU, Winer EP, Wheatley D, Carey LA, Houston S, Mendelson D, Munster P, Frakes L, Kelly S, Garcia AA et al. (2012) A phase II study of afatinib (BIBW 2992) an irreversible ErbB family blocker in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after Trastuzumab. *Breast Cancer Research and Treatment* 133: 1057–1065
- Lutzky J, Bauer J, Bastian BC (2008) Dose-dependent complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell & Melanoma Research* 21: 492–493
- MacLeod DA, Rhinn H, Kuwahara T, Zolin A, Di Paolo G, McCabe BD, Marder KS, Honig LS, Clark LN, Small SA et al. (2013) RAB7L1 Interacts with LRRK2 to Modify Intra-neuronal Protein Sorting and Parkinson's Disease Risk. *Neuron* 77: 425–439
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I et al. (2010) Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New England Journal of Medicine* 362: 2380–2388
- Manolio TA (2010) Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *New England Journal of Medicine* 363: 166–176
- Marsilius-Kolleg (Hrsg) (2013) Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung. Stellungnahme der Projektgruppe „Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms (EURAT)“. Heidelberg
- Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL (2012) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91: 734–738
- McClellan KA, Avard D, Simard J, Knoppers BM (2013) Personalized medicine and access to health care: potential for inequitable access? *European Journal of Human Genetics* 21: 143–147
- McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, Sills GJ, Marson T, Jia X, de Bakker PIW et al. (2011) HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *New England Journal of Medicine* 364: 1134–1143
- McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang W-L, Hutto E, Shayman JA, Grabowski GA, Aerts JMFG, Cheng SH et al. (2007) A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Molecular Genetics & Metabolism* 91: 259–267
- Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A (2012) The R&D cost of a new medicine. The Office of Health Economics, London, UK
- Meyer UA, Zanger UM, Schwab M (2013) Omics and Drug Response. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* 53: 475–502
- Michalakakis S, Koch S, Sothilingam V, Garrido MG, Tanimoto N, Schulze E, Becirovic E, Koch F, Seide C, Beck SC et al. (2014) Gene therapy restores vision and delays degeneration in the CNGB1(-/-) mouse model of retinitis pigmentosa. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 801: 733–739
- Mikeska T, Bock C, Do H, Dobrovic A (2012) DNA methylation biomarkers in cancer: progress towards clinical implementation. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 12: 473–487
- Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A (2012) Preparing for Precision Medicine. *New England Journal of Medicine* 366: 489–491
- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y et al. (2009) Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 361: 947–957
- Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D (2011) The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy* 100: 4–17
- Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, aca-tech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (Hrsg) (2010) Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention. Halle (Saale)
- National Research Council (2011) Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. National Academies Press, Washington, USA
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G et al. (2011) A randomized double-blind placebo-controlled parallel-group enriched-design study of nabiximols* (Sativex®) as add-on therapy in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 18: 1122–1131
- Nuffield Council on Bioethics (Hrsg) (2010) Medical profiling and online medicine: the ethics of “personalised healthcare” in a consumer age. Nuffield Press, Abingdon, UK
- Nutbeam D (2000) Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promotion International* 15: 259–267
- Olberg B (2012) Personalisierte Medizin – die nächste teure Illusion der Medizingeschichte? Individualisierte Medizin – Hype oder Heilsbringer? *Gesundheit und Gesellschaft: Wissenschaft* 12: 7
- van Ommen G-JB, Aartsma-Rus A (2013) Advances in therapeutic RNA-targeting. *New Biotechnology* 30: 299–301
- Omega T, Beaver EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson ANA, Schnall MD, Armstrong K, Schapira MM, Geller B et al. (2014) Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer* doi: 10.1002/cncr.28771

- Öz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, Bolan PJ, Brindle KM, Cudalbu C, Dinçer A et al. (2014) Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. *Radiology* 270: 658–679
- Ozsolak F, Milos PM (2011) RNA sequencing: advances challenges and opportunities. *Nature Reviews Genetics* 12: 87–98
- Pace LE, Keating NL (2014) A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *Journal of the American Medical Association* 311: 1327–1335
- Padberg I, Peter E, González-Maldonado S, Witt H, Mueller M, Weis T, Bethan B, Liebenberg V, Wiemer J, Katus HA et al. (2014) A New Metabolomic Signature in Type-2 Diabetes Mellitus and Its Pathophysiology. *PLoS ONE* 9: e85082
- Palucka K, Banchereau J (2012) Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Reviews Cancer* 12: 265–277
- Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL (2010) How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery* 9: 203–214
- Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, Ziska T, Schellong K, Rodekamp E, Melchior K et al. (2009) Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *The Journal of Physiology* 587: 4963–4976
- Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N et al. (2011) Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine* 364: 1195–1206
- Poste G (2011) Bring on the biomarkers. *Nature* 469: 156–157
- Prince M, Prina M, Guerchet M (2013) World Alzheimer Report 2013: Journey of Caring: An Analysis of Long-Term Care for Dementia. Alzheimer's Disease International, London, UK
- Rakyan VK, Down TA, Balding DJ, Beck S (2011) Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nature Reviews Genetics* 12: 529–541
- Ransohoff DF, Gourlay ML (2010) Sources of Bias in Specimens for Research About Molecular Markers for Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 28: 698–704
- Rhodes DR, Chinnaiyan AM (2005) Integrative analysis of the cancer transcriptome. *Nature Genetics* 37: 31–37
- Rivera CM, Ren B (2013) Mapping Human Epigenomes. *Cell* 155: 39–55
- Nowossadeck E (2012) Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitssystem. GBE Kompakt 2/2012. Robert Koch Institut, Berlin (abrufbar unter: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2012_2_Demografischer_Wandel_Alterung.html; letzter Zugriff: 16.09.2014)
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M et al. (2009) Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 361: 958–967
- Russell LB (2009) Preventing Chronic Disease: An Important Investment But Don't Count On Cost Savings. *Health Affairs* 28: 42–45
- Sadee W, Wang D, Papp AC, Pinsonneault JK, Smith RM, Moyer RA, Johnson AD (2011) Pharmacogenomics of the RNA World: Structural RNA Polymorphisms in Drug Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 89: 355–365
- Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP et al. (2010) Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 362: 2251–2259
- Sahel J-A, Roska B (2013) Gene Therapy for Blindness. *Annual Review of Neuroscience* 36: 467–488
- Sanseau P, Agarwal P, Barnes MR, Pastinen T, Richards JB, Cardon LR, Mooser V (2012) Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nature Biotechnology* 30: 317–320
- Sargent DJ, Goldberg RM (2001) A flexible design for multiple armed screening trials. *Statistics in Medicine* 20: 1051–1060
- Schadt EE (2009) Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases. *Nature* 461: 218–223
- Schleiden S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G (2013) What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Medical Ethics* 14: 55
- Seto TJN, Ramos J, Muir LS, Chamberlain JL, Odom G (2012) Gene Replacement Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy Using Adeno-Associated Viral Vectors. *Current Gene Therapy* 12: 139–151
- Seymour L, Ivy SP, Sargent D, Spriggs D, Baker L, Rubinstein L, Ratain MJ, Blanc ML, Stewart D, Crowley J et al. (2010) The Design of Phase II Clinical Trials Testing Cancer Therapeutics: Consensus Recommendations from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *Clinical Cancer Research* 16: 1764–1769
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA (2007) Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 7: 169–181
- Shepherd FA, Pereira JP, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R et al. (2005) Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 353: 123–132
- Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS (1985) Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Reports* 69: 1375–1381
- Simsek I (2012) Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis – do we have new tools for personalized medicine? *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 70: 187–190
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A et al. (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer *Science* 244: 707–712
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M et al. (2001) Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine* 344: 783–792

- Sos ML, Koker M, Weir BA, Heynck S, Rabinovsky R, Zander T, Seeger JM, Weiss J, Fischer F, Frommolt P et al. (2009) PTEN Loss Contributes to Erlotinib Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer by Activation of Akt and EGFR. *Cancer Research* 69: 3256–3261
- Sosnitzka O, Op den Camp A (2011) Auswirkungen des Gendiagnostikgesetzes auf klinische Prüfungen. *Medizinrecht* 29: 401–404
- Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P (2013) Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International* 110: 32–38
- Stevens AJ, Jensen JJ, Wyller K, Kilgore PC, Chatterjee S, Rohrbaugh ML (2011) The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines. *New England Journal of Medicine* 364: 535–541
- Stockter U (2012) Kommentar zum Gendiagnostikgesetz In: Pritting D (Hrsg) Fachanwaltskommentar Medizinrecht. 2. Aufl. Luchterhand, Neuwied
- Suh KS, Sarojini S, Youssif M, Nalley K, Milinovicj N, Elloumi F, Russell S, Pecora A, Schecter E, Goy A (2013) Tissue Banking Bioinformatics Electronic Medical Records: The Front-End Requirements for Personalized Medicine. *Journal of Oncology* doi: 10.1155/2013/368751
- Suhre K, Gieger C (2012) Genetic variation in metabolic phenotypes: study designs and applications. *Nature Reviews Genetics* 13: 759–769
- Suhre K, Shin S-Y, Petersen A-K, Mohny RP, Meredith D, Wägele B, Altmair E, CARDIOGRAM, Deloukas P, Erdmann J et al. (2011) Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature* 477: 54–60
- Taylor C, Hershman D, Shah N, Suci-Foca N, Petrylak DP, Taub R, Vahdat L, Cheng B, Pegram M, Knutson KL et al. (2007) Augmented HER-2-Specific Immunity during Treatment with Trastuzumab and Chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 13: 5133–5143
- Temple R (2010) Enrichment of Clinical Study Populations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88: 774–778
- Thall PF, Simon R, Ellenberg SS (1989) A two-stage design for choosing among several experimental treatments and a control in clinical trials. *Biometrics* 45: 537–547
- Thompson AK, Chadwick RF (1999) Genetic Information: Acquisition Access Control. Kluwer Academic / Plenum, New York
- Trippa L, Lee EQ, Wen PY, Batchelor TT, Cloughesy T, Parmigiani G, Alexander BM (2012) Bayesian adaptive randomized trial design for patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 30: 3258–3263
- Trupp M, Zhu H, Wikoff WR, Baillie RA, Zeng Z-B, Karp PD, Fiehn O, Krauss RM, Kaddurah-Daouk R (2012) Metabolomics reveals amino acids contribute to variation in response to simvastatin treatment. *PLoS ONE* 7: e38386
- Tsao M-S, Sakurada A, Cutz J-C, Zhu C-Q, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer I, Zhang T, Liu N, Daneshmand M et al. (2005) Erlotinib in Lung Cancer – Molecular and Clinical Predictors of Outcome. *New England Journal of Medicine* 353: 133–144
- Turkheimer E, Pettersson E, Horn EE (2014) A Phenotypic Null Hypothesis for the Genetics of Personality. *Annual Review of Psychology* 65: 515–540
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI (2007) The Human Microbiome Project. *Nature* 449: 804–810
- Umar A, Dunn BK, Greenwald P (2012) Future directions in cancer prevention. *Nature Reviews Cancer* 12: 835–848
- Vach W, dePont Christensen R (2006) Making efficient use of patients in designing phase III trials investigating simultaneously a set of targeted therapies with different targets. *Biometrical Journal* 48: 897–907
- Vahrmeijer AL, Hutteman M, van der Vorst JR, van de Velde CJH, Frangioni JV (2013) Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nature Reviews Clinical Oncology* 10: 507–518
- Valentin M-A, Ma S, Zhao A, Legay F, Avrameas A (2011) Validation of immunoassay for protein biomarkers: Bioanalytical study plan implementation to support pre-clinical and clinical studies. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 55: 869–877
- vfa & BPI – Die forschenden Pharmaunternehmen and Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (2011) Gemeinsame Stellungnahme des vfa und des BPI zum Entwurf einer „Verordnung zur Änderung strahlenschutzrechtlicher Verordnungen“ (abrufbar unter: www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/stellungnahmen/stnm-aenderung-strlschv-roev-201105.html; letzter Zugriff: 16.09.2014)
- Vilaprinoy E, Forné C, Carles M, Sala M, Pla R, Castells X, Domingo L, Rue M, the Interval Cancer (INCA) Study Group (2014) Cost-Effectiveness and Harm-Benefit Analyses of Risk-Based Screening Strategies for Breast Cancer. *PLoS ONE* 9: e86858
- Völzke H, Fung G, Ittermann T, Yu S, Baumeister SE, Dörr M, Lieb W, Völker U, Linneberg A, Jørgensen T et al. (2013b) A new accurate predictive model for incident hypertension. *Journal of Hypertension* 31: 2142–2150
- Völzke H, Schmidt CO, Baumeister SE, Ittermann T, Fung G, Krafczyk-Korth J, Hoffmann W, Schwab M, Meyer zu Schwabedissen HE, Dörr M et al. (2013a) Personalized cardiovascular medicine: concepts and methodological considerations. *Nature Reviews Cardiology* 10: 308–316
- Walker I, Newell H (2009) Do molecularly targeted agents in oncology have reduced attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery* 8: 15–16
- Walsh T, Casadei S, Coats K et al. (2006) Spectrum of mutations in brca1: brca2: chek2 tp53 in families at high risk of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 295: 1379–1388
- Walter T, Shattuck DW, Baldock R, Bastin ME, Carpenter AE, Duce S, Ellenberg J, Fraser A, Hamilton N, Pieper S et al. (2010) Visualization of image data from cells to organisms. *Genome Biology* 7: 26–41
- Wang G-S, Cooper TA (2007) Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery. *Nature Reviews Genetics* 8: 749–761
- Wang TJ, Larson MG, Vasani RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Lewis GD, Fox CS, Jacques PF, Fernandez C et al. (2011) Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature Medicine* 17: 448–453
- Wasserloos A (2005) Wessen Gene wessen Ethik?: die genetische Diversität des Menschen als Herausforderung für Bioethik und Humanwissenschaften. Weißensee, Berlin

- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS et al. (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *The American Journal of Medicine* 113: 112–119
- Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KRM, Ozenberger BA, Ellrott K, Ilye Shmulevich Sander C, Stuart JM (2013) The cancer genome atlas pan-cancer analysis project. *Nature genetics* 45: 1113–1120
- Wild F (2012) Arzneimittelversorgung der Privatversicherten 2010 – Zahlen Analysen PKV-GKV-Vergleich Wissenschaftliches Institut der PKV (abrufbar unter: www.wip-pkv.de/uploads/tx_nppresscenter/Arzneimittelversorgung_der_Privatversicherten_2010.pdf; letzter Zugriff: 16.09.2014)
- Winnike JH, Li Z, Wright FA, Macdonald JM, O'Connell TM, Watkins PB (2010) Use of Pharmacometabonomics for Early Prediction of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88: 45–51
- Woopen C (2011) Personalisierte Medizin – Prädiktion ohne Prävention und Therapie ohne Diagnostik? In: Schliesky U, Ernst C, Schulz S (Hrsg) Die Freiheit des Menschen in Kommune Staat und Europa Festschrift für Edzard Schmidt-Jortzig. CF Müller, Heidelberg, S 841–854
- Yang J, Wang L, Song H, Sokolov M (2012) Current Understanding of Usher Syndrome Type II. *Frontiers in Bioscience* 17: 1165–1183
- Zadran S, Remacle F, Levine RD (2013) miRNA and mRNA cancer signatures determined by analysis of expression levels in large cohorts of patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 19160–19165
- Žak M (2011) The otoferlin interactome in neurosensory hair cells: Significance for synaptic vesicle release and trans-Golgi network. *International Journal of Molecular Medicine* 28(3): 311–314
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT et al. (2014) Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *New England Journal of Medicine* 370: 1993–2001
- Zheng B, Liao Z, Locascio JJ, Lesniak KA, Roderick SS, Watt ML, Eklund AC, Zhang-James Y, Kim PD, Hauser MA et al. (2010) PGC-1 α A Potential Therapeutic Target for Early Intervention in Parkinson's Disease. *Science Translational Medicine* 2(52): 52ra73–52ra73
- Ziller MJ, Gu H, Müller F, Donaghey J, Tsai LT-Y, Kohlbacher O, De Jager PL, Rosen ED, Bennett DA, Bernstein BE et al. (2013) Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature* 500: 477–481
- Zong C, Lu S, Chapman AR, Xie XS (2012) Genome-Wide Detection of Single-Nucleotide and Copy-Number Variations of a Single Human Cell. *Science* 338: 1622–1626
- Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, Ohye RG, Green GE (2013) Bioresorbable Airway Splint Created with a Three-Dimensional Printer. *New England Journal of Medicine* 368: 2043–2045

10.2 Glossar

Allel:

Eine von verschiedenen oder gleichen Kopien eines definierten DNA-Abschnitts. Dabei kann es sich um ein Gen oder eine funktionell irrelevante DNA-Sequenz handeln. Wegen der Diploidie des menschlichen Chromosomensatzes liegen an jedem autosomalen Locus zwei Allele vor.

Aminosäuren:

Klasse von chemischen Verbindungen (Aminokarbonsäuren), die die Bausteine der Proteine (Eiweiße) sind.

Anamnese:

Systematische Befragung von Patienten zur gesamten krankheitsbezogenen Lebensgeschichte; soll helfen, die Diagnose zu stellen.

Antigene:

Chemisch charakterisierte Gruppierungen (Determinanten) einer Substanz, die vom Organismus als fremd erkannt werden und befähigt sind, eine Immunantwort auszulösen.

Antikörper (Immunglobuline):

Proteine, die von weißen Blutzellen (B-Lymphozyten und Plasmazellen) als Reaktion auf ein Antigen gebildet werden. Antikörper werden zum spezifischen Nachweis von Bestandteilen von Geweben und Körperflüssigkeiten auch in der Diagnostik und Forschung eingesetzt (z. B. Immunhisto- oder Immunzytochemie).

Approbation:

Qualifikation zur Ausübung des ärztlichen Berufes, die von der zuständigen Landesbehörde auf Antrag erteilt wird. Voraussetzung ist ein erfolgreich absolviertes Medizinstudium entsprechend der Approbationsordnung für Ärzte, die in Form eines Gesetzes festgelegt ist.

Assoziation:

In der Genetik statistische Verknüpfung einer genetischen Variante mit einem multifaktoriell bedingten Merkmal.

Atherosklerose:

Langsam verlaufende krankhafte Veränderung der Blutgefäße, bei der die Gefäßwände verdicken, an Elastizität verlieren und sich zunehmend verengen. Als Folge kommt es zu Durchblutungsstörungen (z. B. Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder Herzinfarkt).

Ätiologie:

Krankheitsursache bzw. Gesamtheit der Krankheitsursachen.

Autosom:

Eines der 22 nicht geschlechtsbestimmenden Chromosomen (s. Gonosomen).

Autosomal:

Als autosomal werden Erbgänge bezeichnet, bei denen das betreffende Gen auf einem Autosom liegt.

Biobank:

Geordnete Sammlung biologischer Proben (z. B. Körperflüssigkeiten oder Gewebeproben) mit den zugeordneten, in Datenbanken verwalteten Daten zu Zwecken der Forschung, Diagnose und Therapie.

Biomarker:

Objektive Messgröße (z. B. Nukleotidsequenz, Protein oder Metabolit, morphologischer Parameter) zur Beschreibung normaler oder krankheitsbedingter biologischer Prozesse.

Companion Diagnostic:

Diagnostischer Test, der aufzeigen soll, ob in einer spezifischen Situation die geplante Therapie zum Erfolg führen kann. Diese therapiebegleitenden Tests werden häufig zusammen mit einem Medikament oder für eine bereits bestehende Therapie entwickelt.

Diploidie:

Doppelter Chromosomensatz (23 Chromosomenpaare beim Menschen), normaler genetischer Zustand der Körperzellen.

DNA (Desoxyribonukleinsäure):

Träger der Erbinformation von Lebewesen. Die langen Kettenmoleküle sind in Form von Doppelhelices organisiert, die aus vier unterschiedlichen Bausteinen (Nukleotiden) in spezifischer Sequenz aufgebaut sind. Jedes Nukleotid enthält neben einem Phosphat- und Zuckerrest eine von vier organischen Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin).

Dominant:

Phänotypische Ausprägung eines (mutierten) Allels, sodass der Phänotyp im homozygoten (reinerbigen) und heterozygoten (mischerbigen) Zustand ausgeprägt wird (s. rezessiv).

Enzym:

Biomolekül – in der Regel ein Protein – das eine oder mehrere biochemische Reaktionen katalysieren kann (d. h. deren Reaktionsgeschwindigkeit beschleunigt). Enzyme haben entscheidende Funktionen bei Stoffwechselabläufen.

Epigenetik:

Wissenschaftsgebiet, das die Mechanismen der phänotypischen Umsetzung von Zelleigenschaften, die nicht in der DNA-Sequenz festgelegt sind, auf die Tochterzellen untersucht.

Epigenom:

Gesamte Programmierung des Genoms. Steuert die differenzielle Genexpression in unterschiedlichen Zelltypen. Das Epigenom wird von der genetisch festgelegten Ausdifferenzierung der Stammzellen sowie durch Umwelteinflüsse bestimmt.

Evidenzbasierte Medizin:

Auf empirische Belege gestützte Medizin.

Exom:

Gesamtheit der exprimierten Genomabschnitte, die Proteine kodieren.

Exon:

Abschnitt eines Eukaryoten-Gens, der nach Spleißen in der reifen RNA vorhanden ist und in ein Protein transkribiert oder in eine RNA eingebaut wird (s. Intron, Spleißen).

Exposom:

Gesamtheit aller nichtgenetischen endogenen und exogenen Einflüsse, denen ein Individuum im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist.

Expression:

Art oder Grad der Ausprägung eines Gens.

Gen:

In der Regel definiert als die kleinste Einheit biologischer Erbinformationen, die für ein Genprodukt (RNA oder Protein) kodiert. Das Humangenom enthält 21 000–23 000 Gene, die ein Protein kodieren. Sie machen nur etwa 1,5 Prozent der Gesamtsequenz aus.

Genetischer Code:

System der Kodierung von Aminosäuren durch die Sequenz von jeweils 3 Nukleotiden (Tripletts).

Genetischer Marker:

Polymorphismus, dessen genaue chromosomale Position bekannt ist und dessen unterschiedliche Allele so häufig vorkommen, dass sie sich für Populationsuntersuchungen eignen.

Genexpression:

Prozess, bei dem die Information eines Gens in ein Produkt umgesetzt wird. Das Genprodukt kann eine RNA oder ein Protein sein.

Genom (Erbgut):

Gesamtheit der vererbten Informationen eines Organismus, die in der Regel in allen seinen Zellen (konstitutionelles Genom) vorhanden sind.

Genomweite Assoziationsstudie (GWAS):

Suchverfahren an großen Kollektiven von betroffenen Personen und Kontrollen zur Identifizierung von DNA-Varianten im gesamten Genom, die auf der Basis statistischer Analysen mit einem multifaktoriell determinierten Phänotyp bzw. einer multifaktoriellen Krankheit assoziiert werden können.

Genotyp:

Kombination zweier gleicher oder verschiedener Allele an einem Genort.

Gen-Panel:

Systematische Sequenzierung aller Gene, deren Mutationen für eine genetisch heterogene Krankheit verantwortlich sein können (Beispiel Retinopathia pigmentosa).

Gonosom:

Geschlechtschromosomen X und Y (s. Autosom).

Haploidie:

Einfacher Chromosomensatz (23 unterschiedliche Chromosomen), normaler genetischer Zustand der Keimzellen.

Heterozygotie (Mischerbigkeit):

Vorkommen zweier unterschiedlicher Allele an einem Genort.

Histone:

Stark basische Proteine, die im Zellkern eng mit der DNA assoziiert sind und der Verpackung des Erbguts dienen. Histone spielen häufig eine Rolle für die differenzielle Genexpression.

Homozygotie (Reinerbigkeit):

Identische Allele an einem Genort.

Hybridisierung:

Molekulargenetische Technik, bei der sich markierte, komplementäre DNA- oder RNA-Einzelstränge (Sonden) durch Wasserstoffbrücken komplementärer organischer Basen aneinander lagern.

Indikation (Heilanzeigen):

Grund oder Umstand, eine bestimmte ärztliche Maßnahme durchzuführen, die nach Abschätzen des möglichen Nutzens und Risikos für den Patienten unter Berücksichtigung seiner Gesamtsituation sinnvoll ist.

In-situ-Hybridisierung:

Molekularbiologische Methode zum spezifischen Nachweis einer bestimmten DNA oder RNA in Geweben oder Zellen. Dabei wird eine künstlich hergestellte DNA oder RNA als spezifische Sonde eingesetzt (s. Hybridisierung).

Intron (intervenierende Sequenz):

Zwischen Exons eingeschalteter Abschnitt eines Gens, der keine kodierende Information für das Genprodukt enthält. Diese Nukleotidsequenz wird transkribiert, aber vor der Translation des Gens herausgeschnitten.

In-vitro-Diagnostikum:

Medizinprodukt zur medizinischen Laboruntersuchung von aus dem Körper stammenden Proben.

Karzinom:

Maligner Tumor, der von Zellen mit epithelialem Phänotyp (z. B. Haut- oder Schleimhautzellen) ausgeht. Karzinome machen die Mehrzahl aller bösartigen Tumoren aus.

Klassifikator:

eine allgemeine, modellbasierte Entscheidungsregel, die mittels Daten (z. B. aus der Bestimmung eines Biomarkers) eine klinische Vorgehensweise für einen Patienten vorschlägt.

Kodon:

Sequenz von drei Nukleotiden, die die Information für eine Aminosäure oder ein Translationssignal (Start/ Stopp) enthalten.

Kohorte:

Systematisch zusammengestellte Gruppe gesunder Personen oder Patienten, die in wiederkehrenden Abständen im Hinblick auf die Ausprägung eines Phänotyps bzw. einer Krankheit untersucht werden, eventuell in Abhängigkeit von äußeren Einflüssen.

Konstitutionelles Genom:

siehe Genom.

Mendelsche Regeln:

Nach ihrem Entdecker Gregor Mendel benannte Regeln der Vererbung einfach (d. h. monogen) determinierter Merkmale.

Metabolismus (Stoffwechsel):

Gesamtheit der Stoffwechselprozesse im Organismus. Die Zwischen- und Endprodukte des Stoffwechsels werden als Metaboliten bezeichnet. Sie sind abhängig von Aufnahme, enzymatischen Umwandlungen oder Abgabe durch den Organismus an die Umgebung.

Methylierung:

Übertragung von Methylgruppen. Meist bezogen auf die Methylierung des DNA-Bausteins Cytosin oder einzelner Aminosäuren von Histonen im Rahmen der epigenetischen Inaktivierung eines Gens.

Microarray:

Technik zur Detektion einer häufig sehr hohen Anzahl genetischer Varianten (DNA oder RNA) nach dem Prinzip der Hybridisierung.

Mikrobiom:

Gesamtheit der den Menschen bzw. eine seiner anatomischen Nischen (Mundhöhle, Haut, Darm etc.) besiedelnden Mikroorganismen.

Mikrodeletion:

Kleiner Stückverlust in einem Chromosom.

Monogene Erkrankung:

Durch Mutation eines einzelnen Gens verursachte Erkrankung.

Morphologie:

In der Biologie die Wissenschaft von der Gestalt und dem Bau des Menschen, der Tiere und Pflanzen.

Multifaktorielle Erkrankung:

Durch ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen hervorgerufener Phänotyp.

Multimorbidität:

Das gleichzeitige Bestehen mehrerer Erkrankungen bei einer Einzelperson.

Mutation:

Veränderung der DNA-Sequenz im Genom einer Zelle oder in allen Zellen eines Individuums, entweder auf DNA-Ebene (z. B. Basenaustausch, Insertion, Deletion, Rearrangement, veränderte Kopienzahl) oder auf chromosomaler Ebene (z. B. numerische Chromosomenaberration wie freie Trisomie oder strukturelle Chromosomenaberration wie Translokationstrisomie).

Next-Generation-DNA-Sequenzierung:

Hochdurchsatzverfahren, bei der parallel Tausende bis Millionen von DNA-Fragmenten entziffert werden.

Nukleotid:

DNA-Baustein, der neben einem Phosphat- und Zuckerrest eine von vier organischen Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin) enthält (s. DNA).

Omics-Technologien:

Bioanalytische Hochdurchsatzverfahren zur Bestimmung der Struktur von DNA, RNA, von Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Stoffwechselprodukten oder von Mikroorganismen.

Onkogen:

Mutiertes oder dereguliertes Allel eines normalen Gens (Protoonkogen), welches über sein Genprodukt (Protein) das Tumorwachstum induziert. Wirkt meist dominant (s. Protoonkogen).

Orphan disease:

Seltene, meist genetisch bedingte Erkrankung mit einer kumulativen Prävalenz (Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung) von weniger als 1 pro 2000 Personen.

Orphan drug:

Arzneimittel für seltene Erkrankung.

Penetranz:

Anteil der Träger einer Mutation (bei dominantem Erbgang), bei dem sich eine Mutation phänotypisch auswirkt.

Peptid:

Kleines Protein bzw. Proteinfragment, aus weniger als 100 Aminosäuren bestehend.

Phänotyp:

Erkennbare Ausprägung eines Genotyps im Unterschied zur Ausprägung eines anderen Genotyps.

Phänotypisierung:

1. Feststellung des Phänotyps, z. B. bei Tumoren am entnommenen Gewebe mittels histologischer und/oder immunzytochemischer und molekularbiologischer Untersuchung. 2. Feststellung des Phänotyps des ganzen Individuums mittels umfassender medizinischer Untersuchung.

Pharmakogenetik:

Wissenschaftsgebiet, das den Einfluss der genetischen Ausstattung auf die Wirkung von Arzneimitteln untersucht.

Polymorphismus:

Sequenzvariation. Position in der DNA-Sequenz, an der zwei oder mehr Allele existieren; meist für solche Varianten verwendet, die selbst keine funktionelle Bedeutung haben.

Prädiktion:

Voraussage des Auftretens eines Phänotyps (Erkrankung) nach eingehender Untersuchung, der zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht erkennbar ist.

Prävention:

Vorbeugende Maßnahmen zur Krankheitsvermeidung. Je nach Zeitpunkt werden unterschieden: Primärprävention (Beseitigung/Vermeidung von Risikofaktoren), Sekundärprävention (möglichst frühzeitige Erfassung und Behandlung von Vorstufen zu einer Erkrankung) und Tertiärprävention (Vermeidung von Folgestörungen bestehender Erkrankungen).

Prognose:

Einschätzung eines zukünftigen Krankheitsverlaufs nach eingehender Untersuchung bei bereits vorhandener Krankheitssymptomatik.

Protein:

Kettenförmige Verknüpfung von Aminosäuren.

Protoonkogen:

Normales Gen, das durch Mutation in eine tumorverursachende Form umgewandelt werden kann (s. Onkogen).

Rezessiv:

Phänotypische Ausprägung beider (mutierter) Allele eines autosomalen Genorts, d. h. der Phänotyp ist bei Homozygotie erkennbar (s. dominant). Bei einem X-chromosomal kodierten Allel ist der Phänotyp nur im männlichen Geschlecht erkennbar.

RNA (Ribonukleinsäure):

Der DNA ähnliches Makromolekül, das aus der Umschreibung (Transkription) der DNA hervorgeht. Boten-RNAs (mRNAs) werden in der Zelle in Proteine umgeschrieben (translatiert). Weitere nichtkodierende RNAs sind in die Regulation der Genexpression oder in katalytische Prozesse involviert.

Screening:

(engl. für Durchsiebung) Systematische Reihenuntersuchung aller Personen eines bestimmten Alters oder Geschlechts auf einen Phänotyp, eine Krankheit oder ein Krankheitsrisiko, z. B. genetische Untersuchung.

Sequenzierung:

Bestimmung der Abfolge von Nukleinsäuren (DNA oder RNA) in einer Probe.

SNP:

Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. *single nucleotide polymorphism*). Variation eines einzelnen Basenpaars in einem DNA-Strang.

Spleißen (Splicing):

Weiterverarbeitung (Prozessierung) der unreifen RNA im Zellkern. Die zunächst in der Transkription gebildete mRNA enthält in der Regel noch Introns und Exons. Die Introns werden entfernt und die angrenzenden Exons miteinander zur fertigen mRNA verknüpft.

Stratifizierung:

Zuordnung gesunder Personen oder von Patienten zu definierten (Risiko-)Gruppen als Grundlage für eine gezielte Prävention bzw. medizinische Intervention.

Taxonomie:

Theorie und Praxis der Klassifikation. In der Biologie eine auf verwandtschaftlichen Beziehungen basierende hierarchische Einteilung von Lebewesen.

Transkription:

Enzymatische Synthese von RNA anhand einer DNA-Vorlage, durch welche die im DNA-Strang enthaltene genetische Information in eine komplementäre Basensequenz umgeschrieben wird.

Translation (in der Molekularbiologie):

Enzymatische Synthese der Proteine anhand der in der mRNA-Vorlage enthaltenen genetischen Information.

Translationale Medizin:

Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Forschung und Praxis.

Tumorsuppressorgene:

Gene, die Proteine kodieren, welche die Signalübertragung in Zellen bzw. den Zellzyklus negativ kontrollieren und damit z. B. einer überschießenden Zellteilung als einer Ursache der Tumorbildung vorbeugen.

Vakzine oder Vakzin (Impfstoff):

Biologisch oder synthetisch hergestellte Antigene aus Proteinen oder abgetöteten bzw. abgeschwächten Krankheitserregern. Bei einer Impfung verwendet zur Aktivierung einer spezifischen Immunantwort.

Zellbasierte Therapie (Zelltherapie):

Therapieansatz, bei dem Zellen in den Körper des Patienten zur Behandlung einer Krankheit eingebracht werden (z. B. Immunzellen oder Stammzellen).

Zielgruppenspezifische Therapie:

Eine Therapie im Rahmen der Individualisierten Medizin, die auf einer Stratifizierung der Patienten aufgrund übereinstimmender biologischer Eigenschaften beruht.

10.3 Abkürzungsverzeichnis

AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CNV	Kopienzahlvariation (engl. <i>copy number variation</i>)
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EASAC	European Academies Science Advisory Council
EURAT	Ethische und Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms
FDA	U.S. Food and Drug Administration
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzlicher Krankenkversicherer bzw. Gesetzliche Krankenversicherung
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
LCA	Lebersche kongenitale Amaurose
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PKV	Privater Krankenkversicherer bzw. Private Krankenversicherung
PPV	positiv prädiktiver Wert (engl. <i>positive predictive value</i>)
RNA	Ribonukleinsäure (engl. <i>ribonucleic acid</i>)
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

10.4 Methoden

10.4.1 Mitwirkende in der Arbeitsgruppe

Sprecher der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Bärbel Friedrich	Professorin für Mikrobiologie, Vizepräsidentin der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Prof. Dr. Philipp U. Heitz	Departement Pathologie, Universität Zürich
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer	Vorstand Forschung und Lehre und Dekan, Universitätsmedizin Göttingen

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Thomas Bieber	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Bonn
Prof. Dr. Manfred Dietel	Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin
Prof. Dr. Georg Ertl	Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinik Würzburg
Prof. Dr. Carl Friedrich Gethmann	Forschungskolleg „Zukunft menschlich gestalten“, Universität Siegen
Prof. Dr. Michael Hallek	Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln
Prof. Dr. Michael Hecker	Institut für Mikrobiologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Prof. Dr. Heinz Höfler	Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Technische Universität München
Prof. Dr. Jan C. Joerden	Lehrstuhl für Strafrecht, insbesondere Internationales Strafrecht und Strafrechtsvergleichung, Rechtsphilosophie, Europa-Universität Viadrina, Frankfurt (Oder)
Prof. Dr. Klaus-Peter Koller	Fachbereich Biowissenschaften, Goethe-Universität Frankfurt am Main
Prof. Dr. Thomas Lengauer	Max-Planck-Institut für Informatik Saarbrücken
Prof. Dr. Markus Löffler	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
Prof. Dr. Martin J. Lohse	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Prof. Dr. Peter Oberender	Rechts- und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl für Mikroökonomie, Universität Bayreuth
Prof. Dr. Peter Propping	Institut für Humangenetik, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Prof. Dr. Alfred Pühler	Center for Biotechnology, Universität Bielefeld
Prof. Dr. Georg Stingl	Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien
Prof. Dr. Jochen Taupitz	Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung, Universität Mannheim
Prof. Dr. Hermann Wagner	Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Technische Universität München
Prof. Dr. Hans-Peter Zenner	Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Wissenschaftliche Referenten der Arbeitsgruppe

Dr. Johannes Fritsch	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr. Kathrin Happe	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr. Claudia Humbeck	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina

10.4.2 Gutachter

Die vorliegende Stellungnahme wurde von den folgenden 8 unabhängigen Wissenschaftlern begutachtet:

Prof. Dr. Rudi Balling	Luxembourg Centre for Systems Biomedicine
Prof. Dr. Boris Bastian	UCSF Cardiovascular Research Institute, San Francisco
Prof. Dr. Michael Baumann	Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Technische Universität Dresden
Prof. Dr. Reiner Leidl	Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Ludwig-Maximilians-Universität München
Prof. Dr. Reinhard Merkel	Institut für Kriminalwissenschaften, Abteilung Strafrecht, Universität Hamburg
Prof. Dr. Andreas Papassotiropoulos	Division of Molecular Neuroscience, Universität Basel
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich	Universitätsklinikum Frankfurt
Prof. Dr. Matthias Schwab	Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart

Die Akademien danken den Gutachtern für ihre vielen konstruktiven Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge. Diese fanden in der Schlussfassung ebenso Berücksichtigung wie Kommentare aus dem Präsidium der Leopoldina und dem Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

10.4.3 Vorgehensweise

Auf Vorschlag der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina hat der Ständige Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina die Arbeitsgruppe am 18. Juni 2010 eingerichtet. Die Arbeitsgruppe hat den Text der Stellungnahme daraufhin in 8 Sitzungen erarbeitet. Eine Redaktionsgruppe bestehend aus den Sprechern und weiteren Mitwirkenden in der Arbeitsgruppe hat den Text in 11 Sitzungen besonders intensiv begleitet. Eingeflossen in die Stellungnahme sind die Ergebnisse von 3 Expertengesprächen, einem 2-tägigen wissenschaftlichen Status-Workshop (s. Kap. 10.4.5), sowie die Ergebnisse einer gemeinsamen wissenschaftlichen Konferenz der Leopoldina und

der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien und eines gemeinsamen Symposiums der Leopoldina und der Akademie der Wissenschaften und Literatur Mainz. Die Stellungnahme wurde am 4. September 2014 vom Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina verabschiedet.

10.4.4 Wissenschaftliche Veranstaltungen und Expertengespräche

Im Rahmen des Arbeitsprozesses hat die Arbeitsgruppe folgende Workshops und Expertengespräche durchgeführt:

- 21. Oktober 2011: Expertengespräch zur Forschungsförderung mit Vertretern der Helmholtz-Gemeinschaft, des Bundes-

- ministeriums für Bildung und Forschung, der Deutsche Forschungsgemeinschaft, der Nationale Kontaktstelle Lebenswissenschaften, des Ministeriums für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Berlin
- 9.-10. November 2011: Internationaler Wissenschaftlicher Status-Workshop „Personalised Medicine“, Berlin
 - 1. März 2012: Expertengespräch mit Vertretern der Pharma- und Diagnostikindustrie, Berlin
 - 6. Juni 2012: Expertengespräch mit Patientengruppen, Zulassungsbehörden, Krankenkassen und Experten zur Gesundheitsökonomie, Berlin
- Darüber hinaus hat die Arbeitsgruppe wertvolle Anregungen aus den folgenden Veranstaltungen aufgenommen:
- 12.-14. Januar 2012: Wissenschaftliche Konferenz „Personalized Medicine“, Wien (gemeinsame Veranstaltung der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften)
 - 26. März 2013: Symposium „Personalisierte Medizin“, Mainz (gemeinsame Veranstaltung der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina mit der Akademie der Wissenschaften und Literatur, Mainz)

10.4.5 Programm des Internationalen Wissenschaftlichen Status-Workshops „Personalised Medicine“, 9.-10. November 2011, Berlin

9. November 2011

13.00 – 14.00 | Arrival and snacks

14.00 – 14.30 | Welcome and introduction

Jörg Hacker, *President of the Leopoldina*

Bärbel Friedrich, *Coordinator of the Academy Group “Personalised Medicine”*

14.30 – 16.00 | Keynote lectures – Part 1

Session chair: Bärbel Friedrich, Berlin

14.30 – 15.15

Next generation sequencing and -omics technologies as prerequisites towards an individualised medicine

Wolfgang Berger, *Institute of Medical Molecular Genetics, University of Zurich*

15.15 – 16.00

HIV-Therapy – spearheading personalised medicine

Thomas Lengauer, *Max Planck Institute for Informatics, Saarbrücken*

16:00 – 16.10 | Coffee break

16.10 – 18.10 | Keynote lectures – Part 2

Session chair: Bärbel Friedrich, Berlin

16.10 – 16.50

Oncology and internal medicine

Michael Hallek, *Clinic for Internal Medicine I, University Hospital Cologne*

16.50 – 17.30

Predictive molecular pathology: a prerequisite for personalised therapy in oncology

Manfred Dietel, *Institute of Pathology, Charité Berlin*

17.30 – 18.10

On the future of genetic risk assessment

Hans-Hilger Ropers, *Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin*

18.10 – 18.30 | General discussion

Chair: Rudi Balling, Luxemburg

20.00 – 21.00 | Lecture

Incorporating gut microbiota analysis into personalised medicine – a microbiologist's perspective
Uri Gophna, *Department of Molecular Microbiology and Biotechnology, Tel Aviv University*

10. November 2011**09.00 – 10.20 | Session 1: „Basics“**

(Coordination: T. Lengauer / H. Kroemer)

Session chair: Heyo K. Kroemer, Greifswald

09.00 – 09.20**Biobanking as a basis for personalised medicine**

Peter Schirmacher, *Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg*

09.20 – 09.40**From bioinformatics to hospital informatics: prerequisites for personalised medicine**

Björn Bergh, *Center of Information Technology and Medical Engineering, University Hospital Heidelberg*

09.40 – 10.00**Personalised medicine and cohort studies**

Karl-Heinz Jöckel, *Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Hospital Essen*

10.00 – 10.20**Study design – biometric considerations**

Markus Löffler, *Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, University of Leipzig*

10.20 – 10.40 | General discussion

Chair: Hans-Peter Zenner, Tübingen

10.40 – 11.00 | Coffee break**11.00 – 12.20 | Session 2: Diagnostics**

(Coordination: T. Schmitz-Rode / A. Pühler / M. Hecker)

Session chair: Michael Hecker, Greifswald

11.00 – 11.20**Proteomic concepts for a personalised medicine of the future – current state and perspectives**

Marius Ueffing, *Institute for Ophthalmic Research, University of Tübingen and Department of Protein Science, Helmholtz Centre Munich*

11.20 – 11.40**Molecular cardio-vascular imaging**

Otmar Schober, *Clinic for Nuclear Medicine, University Hospital Münster*

11.40 – 12.00**Personalisation strategies in image-guided therapies and medical device engineering**

Thomas Schmitz-Rode, *Institute of Biomedical Engineering, RWTH Aachen*

12.00 – 12.20**Molecular imaging in oncology**

Fabian Kiessling, *Department of Experimental Molecular Imaging, University Hospital Aachen*

12.20 – 13.00 | General discussion

Chair: Alfred Pühler, Bielefeld

13.00 – 14.00 | Lunch break**14.00 – 15.40 | Session 3: Therapy**

(Coordination: P. U. Heitz / H.-P. Zenner)

Session chair: Philipp U. Heitz, Zürich

14.00 – 14.20**Cardio-vascular diseases**

Thomas Eschenhagen, *Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital Hamburg-Eppendorf*

14.20 – 14.40

PM outside oncology

Hans-Peter Zenner, *Otorhinolaryngology, University of Tübingen*

14.40 – 15.00

GANI_MED – The Greifswald Approach to individualised medicine

Heyo K. Kroemer, *Institute of Pharmacology, Ernst Moritz Arndt University Greifswald*

15.00 – 15.20

Pharmacogenomics and individualised drug therapy

Michel Eichelbaum, *Dr. Margarete Fischer-Bosch Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart*

15.20 – 15.40

Restoring visual function – individualised therapy in the era of visionary genomics

Bernhard Weber, *Institute of Human Genetics, University of Regensburg*

15.40 – 16.10 | General discussion

Chair: Karl Sperling, Berlin

16.10 – 16.30 | Coffee break

16.30 – 17.30 | Session 4: Ethical, economic, and legal aspects (in deutscher Sprache / in German)

(Coordination: P. Oberender / R. Wolfrum / C. F. Gethmann)

Session chair: Florian Steger, Halle

16.30 – 16.50

Personalisierte Medizin – neues Paradigma mit alten ethischen Herausforderungen?

Georg Marckmann, *Institute for Ethics, History and the Theory of Medicine, Ludwig Maximilians University Munich*

16.50 – 17.10

Standardisierung, Personalisierung, Skalierung – Zur Politischen Ökonomie künftiger Medizinversorgung

Hartmut Kliemt, *Frankfurt School of Finance & Management, Frankfurt/Main*

17.10 – 17.30

Rechtliche Aspekte der Personalisierten Medizin – ein Überblick

Jan C. Joerden, *Chair of Criminal Law, European University Viadrina, Frankfurt/Oder*

17.30 – 18.00 | General discussion

Chair: Carl Friedrich Gethmann, Duisburg-Essen

Bisherige Publikationen der Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung

Akademien fordern Konsequenzen aus der Ebolavirus-Epidemie (2014)

Frühkindliche Sozialisation – Biologische, psychologische, linguistische, soziologische und ökonomische Perspektiven (2014)

Zur Gestaltung der Kommunikation zwischen Wissenschaft, Öffentlichkeit und den Medien – Empfehlungen vor dem Hintergrund aktueller Entwicklungen (2014)

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen – Ad-hoc-Stellungnahme zum „Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG“ (2014)

Tierversuche in der Forschung – Empfehlungen zur Umsetzung der EU-Richtlinie 2010/63/EU in deutsches Recht (2012)

Präimplantationsdiagnostik (PID) – Auswirkungen einer begrenzten Zulassung in Deutschland (2011)

Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention (2010)

Zur Novellierung der EU-Tierversuchsrichtlinie 86/609/EWG (2010)

Alle Publikationen der Schriftenreihe sind auf den Internetseiten der Akademien als kostenfreies pdf-Dokument verfügbar.

Deutsche Akademie der Naturforscher
Leopoldina e. V.
Nationale Akademie der Wissenschaften

acatech – Deutsche Akademie
der Technikwissenschaften e. V.

Union der deutschen Akademien
der Wissenschaften e. V.

Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 472 39-867
Fax: (0345) 472 39-839
E-Mail: politikberatung@leopoldina.org

Residenz München, Hofgartenstraße 2
80539 München
Tel.: (089) 5 20 30 9-0
Fax: (089) 5 20 30 9-9
E-Mail: info@acatech.de

Geschwister-Scholl-Straße 2
55131 Mainz
Tel.: (06131) 218528-10
Fax: (06131) 218528-11
E-Mail: info@akademienunion.de

Berliner Büro:
Reinhardtstraße 14
10117 Berlin

Hauptstadtbüro:
Unter den Linden 14
10117 Berlin

Berliner Büro:
Jägerstraße 22/23
10117 Berlin

Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften unterstützen Politik und Gesellschaft unabhängig und wissenschaftsbasiert bei der Beantwortung von Zukunftsfragen zu aktuellen Themen. Die Akademiemitglieder und weitere Experten sind hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem In- und Ausland. In interdisziplinären Arbeitsgruppen erarbeiten sie Stellungnahmen, die nach externer Begutachtung vom Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina verabschiedet und anschließend in der *Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung* veröffentlicht werden.

Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung